

# Widmung

Meinen Eltern und meinen Söhnen Paul und Carl gewidmet.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Methodik</b>	<b>5</b>
3.1	Patientengut . . . . .	5
3.2	Verlaufskontrolle . . . . .	5
3.3	„Lost cases“ . . . . .	6
3.4	Datenverarbeitung, Klassifikationen und Statistik . . . . .	6
3.4.1	Stammdaten . . . . .	6
3.4.2	Klinische Daten . . . . .	6
3.4.3	Operationsformen . . . . .	9
3.4.4	Lymphadenektomie (LAD) . . . . .	10
3.4.5	Postoperative Komplikationen . . . . .	11
3.4.6	Adjuvante und neoadjuvante Therapien . . . . .	11
3.4.7	Krankheitsverlauf . . . . .	12
3.4.8	Beobachtungszeitraum . . . . .	13
3.4.9	Todeszeitpunkt und Todesursache . . . . .	13
3.4.10	Histologische Einteilung . . . . .	13
3.4.11	TNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome . . . . .	14
3.4.12	Tumorstadien nach der UICC-Klassifikation . . . . .	15
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>16</b>
4.1	Demographische Daten . . . . .	16
4.1.1	Geschlechterverteilung . . . . .	16
4.1.2	Altersverteilung . . . . .	17
4.2	Follikuläre Karzinome . . . . .	18
4.2.1	Alters- und Geschlechterverteilung . . . . .	18
4.2.2	Klinische Symptomatik . . . . .	19
4.2.3	Präoperative Diagnostik . . . . .	19
4.2.4	Tumorpräsentation bei Diagnosestellung . . . . .	20

4.2.5	Operationsmethoden . . . . .	22
4.2.6	Adjuvante Therapien . . . . .	23
4.2.7	Operationskomplikationen . . . . .	24
4.2.8	„follow up“Ergebnisse . . . . .	26
4.2.9	Lokoregionäres Rezidiv . . . . .	27
4.2.10	Fernmetastasen/metachrone Filiae . . . . .	28
4.2.11	Einflussgrößen auf das Überleben . . . . .	32
4.3	Papilläre Karzinome . . . . .	37
4.3.1	Alters- und Geschlechterverteilung . . . . .	37
4.3.2	Präoperative Diagnostik . . . . .	37
4.3.3	Tumorpräsentation bei Diagnosestellung . . . . .	39
4.3.4	Operationsmethoden . . . . .	41
4.3.5	Adjuvante Therapie . . . . .	42
4.3.6	Operationskomplikationen . . . . .	44
4.3.7	„follow up“Ergebnisse . . . . .	45
4.3.8	Einflussgrößen auf das Überleben . . . . .	51
4.3.9	Einfluss der Operationsform auf das Überleben . . . . .	54
4.3.10	Einfluss von Tumorrezidiven und Fernmetastasen . . . . .	55
4.4	Anaplastische Karzinome . . . . .	55
4.4.1	Alters- und Geschlechterverteilung . . . . .	55
4.4.2	Klinische Symptomatik . . . . .	56
4.4.3	Präoperative Diagnostik . . . . .	57
4.4.4	Tumorpräsentation bei Diagnosestellung . . . . .	58
4.4.5	Operationsmethoden . . . . .	59
4.4.6	Adjuvante Therapien . . . . .	59
4.4.7	Operationskomplikationen . . . . .	60
4.4.8	„follow up“Ergebnisse . . . . .	61

**5 Diskussion 63**

5.1	Unterschiede zwischen follikulärem und papillärem Schilddrüsenkarzinom . . . . .	63
5.1.1	Demographische Daten . . . . .	63
5.1.2	Präoperative Diagnose durch Feinnadelaspiration und Szintigraphie . . . . .	64
5.1.3	Tumorpräsentation . . . . .	66
5.1.4	Operationsformen . . . . .	69
5.1.5	Operationsformen bei papillärem Schilddrüsenkarzinom . . . . .	71
5.1.6	Einfluss der Lymphadenektomie auf den Krankheitsverlauf bei Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom . . . . .	72
5.1.7	Operationsformen bei follikulärem Schilddrüsenkarzinom . . . . .	75

5.1.8	Postoperative Komplikationen bei papillärem und follikulärem Schilddrüsenkarzinom . . . . .	76
5.1.9	Tumorrezidive und Fernmetastasen papillärer Schilddrüsenkarzinome . . . . .	79
5.1.10	Tumorrezidive und Fernmetastasen follikulärer Schilddrüsenkarzinome . . . . .	80
5.1.11	Rezidiv- und Fernmetastasennachweis . . . . .	81
5.1.12	Überlebensraten, Tumorletalität und deren Einflussgrößen . . . . .	82
5.2	Anaplastische Karzinome . . . . .	87
5.2.1	Tumorpräsentation . . . . .	88
5.2.2	Diagnosestellung . . . . .	89
5.2.3	Therapieform . . . . .	89
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>90</b>

# Abbildungsverzeichnis

4.1	Geschlechterverteilung im Gesamtpatientengut . . . . .	16
4.2	Altersverteilung der Patienten . . . . .	17
4.3	Histologische Differenzierung der Schilddrüsenkarzinom . . . . .	18
4.4	Malignitätsverdacht durch Feinnadelpunktion . . . . .	20
4.5	Operationsmethoden bei follikulärem Schilddrüsenkarzinom . . . . .	22
4.6	Postoperative Beobachtungszeit bei follikulärem Schilddrüsenkarzinom . . . . .	27
4.7	Überleben in Abhängigkeit der Tumorgrosse bei Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom . . . . .	32
4.8	Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium nach UICC bei follikulärem Schilddrüsenkarzinom . . . . .	34
4.9	Überleben in Abhängigkeit von Fernmetastasen(pM) bei follikulärem Schilddrüsenkarzinom . . . . .	35
4.10	Sonographische Untersuchung bei papillärem Schilddrüsenkarzinom . . . . .	38
4.11	Ergebnisse der Feinnadelpunktion bei papillärem Schilddrüsenkarzinom . . . . .	39
4.12	Operationsmethoden bei papillärem Schilddrüsenkarzinom . . . . .	42
4.13	Postoperative Nachbeobachtungszeit bei papillärem Schilddrüsenkarzinom . . . . .	46
4.14	Tumorrezidive bei papillärem Schilddrüsenkarzinom . . . . .	47
4.15	Zeitpunkt der Diagnose metachroner Filiae bei papillärem Schilddrüsenkarzinom . . . . .	50
4.16	Überlebensrate in Abhängigkeit vom Tumorstadium nach UICC bei papillärem Schilddrüsenkarzinom . . . . .	54
4.17	Einfluss von pT auf das Überleben bei papillärem Schilddrüsenkarzinom . . . . .	56
4.18	Altersverteilung bei anaplastischem Schilddrüsenkarzinom . . . . .	57
4.19	Nachbeobachtungszeit der Patienten mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom in Monaten . . . . .	60

4.20	Kaplan-Meier Überlebenskurve bei anaplastischem Schilddrüsenkarzinom . . . . .	62
5.1	FNP-Work-up bei Verdacht auf maligne Neoplasie . . . . .	65
5.2	Unterschiede zwischen papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen . . . . .	69
5.3	Unterschiede in der Überlebenszeit bei papillärem Schilddrüsenkarzinom . . . . .	83
5.4	KM-Überlebenskurve von Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom . . . . .	86
5.5	KM-Überlebenskurve von Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom . . . . .	87

# Tabellenverzeichnis

3.1	Strumagrösse nach WHO[16] . . . . .	7
3.2	Einteilung der epithelialen Schilddrüsentumoren . . . . .	13
3.3	Einteilung der Tumorstadien nach der überarbeiteten TNM-Klassifikation der UICC von 1987 [37] . . . . .	14
3.4	UICC-Einteilung papillärer und follikulärer Schilddrüsenkarzinome [37] . . . . .	15
3.5	UICC-Einteilung medullärer Schilddrüsenkarzinome . . . . .	15
4.1	TNM- Einteilung bei follikulärem Schilddrüsenkarzinom aufgeteilt in Altersgruppen . . . . .	21
4.2	Prozentualer Anteil der Tumorgrossen, Lymphknoten -und Fernmetastasen . . . . .	21
4.3	Tumorstadieneinteilung der 53 Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom entprechend der UICC[9] . . . . .	21
4.4	Einfluss der Lymphadenektomie auf Tumorrezidiv, Fernmetastasen und Operationskomplikationen im Verhältniss zum T-Stadium (in Prozent) bei follikulärem Schilddrüsenkarzinom(LAD 1=systematische, LAD 2= selektive zervikozentrale und LAD 3=keine Lymphadenektomie) . . . . .	23
4.5	Anzahl der transienten und permanenten Paresen in Abhängigkeit von der Operationsform und der Tumorgrösse . . . . .	25
4.6	Anzahl transienter und permanenter Hypokalzämien in Abhängigkeit von Operationsform und Tumorgrösse bei follikulärem Schilddrüsenkarzinom . . . . .	25
4.7	Postoperative Komplikationen follikulärer Schilddrüsenkarzinome in der Übersicht . . . . .	26
4.8	Tumorstadien der an follikulärem Schilddrüsenkarzinom verstorbenen Patienten bei Diagnosestellung (UICC) . . . . .	31
4.9	1 Jahr, 5-, 10 Jahre Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit vom pT-Stadium . . . . .	31

4.10	1 Jahr, 5-, 10 Jahre Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit vom T-Stadium (UICC) . . . . .	33
4.11	1 Jahr, 5-, 10 Jahre Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit von Fernmetastasen M0/M1 . . . . .	33
4.12	Statistische Tests und Signifikanz auf das Überleben der Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom im Überblick .	36
4.13	TNM- Einteilung bei papillärem Schilddrüsenkarzinom aufgeteilt nach Altersgruppen . . . . .	40
4.14	Prozentualer Anteil der Tumorgrossen, Lymphknoten- und Fernmetastasen in der Gruppe der papillären Schilddrüsenkarzinome	40
4.15	Tumorstadieneinteilung der 133 Patienten entsprechend UICC [9] . . . . .	40
4.16	Einfluss der Lymphadenektomie auf Tumorrezidiv, Fernmetastasen und Operationskomplikationen im Verhältniss zum pT-Stadium (in Prozent) bei papillären Schilddrüsenkarzinomen (LAD 1=systematische, LAD 2= selektive und LAD 3=keine Lymphadenektomie) . . . . .	43
4.17	Postoperative Komplikationsrate bei papillärem Schilddrüsenkarzinom . . . . .	45
4.18	Häufigkeiten von Tumorrezidiven bei Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom . . . . .	48
4.19	Tumorrezidivnachweis bei papillären Schilddrüsenkarzinomen .	48
4.20	Fernmetastasenlokalisation bei papillärem Schilddrüsenkarzinom . . . . .	49
4.21	Verfahren zum Fernmetastasennachweis bei papillären Schilddrüsenkarzinomen . . . . .	49
4.22	Fernmetastasentherapie bei papillärem Schilddrüsenkarzinom .	51
4.23	Tumorstadien der an papillärem Schilddrüsenkarzinom verstorbenen Patienten bei Diagnosestellung (UICC) . . . . .	52
4.24	1Jahr, 5-, 10 Jahre Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit vom T-Stadium (UICC) . . . . .	53
4.25	Statistische Tests und Signifikanz bezogen auf das Überleben der Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom . . . . .	53
4.26	1 Jahre, 5-, 10 Jahre Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit vom pT-Stadium . . . . .	55
4.27	TNM-Einteilung bei anaplastischem Schilddrüsenkarzinom . .	59

5.1	Vergleich der klinischen Symptomatik der Patienten $\geq 45$ Jahre mit papillärem und follikulärem Schilddrüsenkarzinom bei pT3- und pT4 Status präoperativ . . . . .	66
5.2	Langzeitüberlebensraten von Patienten mit Lymphknotenmetastasen (nach Mazzaferri) [67] . . . . .	68
5.3	Einfluss des Ausmasses der Operation auf Tumorrezidiv und Überlebensrate im Vergleich . . . . .	71
5.4	Tumorbedingte Sterberate im Vergleich mit und ohne Radiojodtherapie bei Patienten der Tumorstadien 2 und 3 nach Mazzaferri et al. [63] . . . . .	84

# Kapitel 1

## Einleitung

Schilddrüsenkarzinome gehören mit einer Inzidenz von 3 bis 5/100 000 Einwohnern [30] zu den eher seltenen malignen Erkrankungen. Innerhalb der sie unterteilenden histologischen Gruppen bestehen grundlegende Unterschiede in der Prognose und Therapie. Die Diagnose eines anaplastischen Karzinoms hat für den Patienten deutlich andere Konsequenzen als die eines papillären oder follikulären Schilddrüsenkarzinoms.

Etwa 4 Prozent der Bevölkerung entwickeln im Laufe ihres Lebens eine Neoplasie der Schilddrüse [106]. Die Dignität des Tumors ist präoperativ häufig nicht mit letzter Sicherheit zu klären. Aus dem identischen Zellmaterial können sich benigne und maligne Neoplasien entwickeln.

Bei jeder tumorösen Veränderung besteht somit der Verdacht auf eine maligne Entartung. Damit ist der Verdacht auf ein Schilddrüsenkarzinom viel häufiger Gegenstand ärztlichen Handelns, als es die oben genannte Inzidenz erwarten lässt.

Für die weiterführende Diagnostik bei Malignitätsverdacht wurde eine Vielzahl diagnostischer Verfahren entwickelt. Dazu gehören, neben dem obligatorischen körperlichen Status, laborchemische Untersuchungen, Ultraschall und Szintigraphie der Schilddrüse sowie schnittbildgebende Verfahren wie CT und MRT.

Von grosser Wichtigkeit ist darüber hinaus die Feinnadelaspiration mit zytologischer Beurteilung des gewonnenen Schilddrüsenmaterials. Die präoperative Diagnostik ist entscheidend für eine adäquate chirurgische Therapie.

Die endgültige Diagnose kann häufig erst nach chirurgischer Resektion und histologischer Aufarbeitung des suspekten Materials gestellt werden. So kann die Entscheidung über das optimale Operationsverfahren häufig erst nach intraoperativem Schnellschnitt erfolgen. Im Falle der follikulären Neoplasie muss hierfür sogar der definitive Befund abgewartet werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden alle Patienten untersucht, die in der Zeit

von 1979 bis 2000 am Universitätsklinikum Charité Campus Virchow- Klinikum mit der Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms operiert wurden. Die Datenerfassung erfolgte für die Patienten im Zeitraum 1979-89 retrospektiv, seit 1989 wurden die Daten prospektiv erfasst. Dabei wurden bewusst nur differenzierte und anaplastische Karzinome untersucht. Medulläre Schilddrüsenkarzinome wurden aufgrund ihrer Sonderstellung innerhalb der differenzierten Karzinome ausgenommen. Aufgrund der im Mittel langen Nachbeobachtungszeit liess sich verfolgen, ob die erfolgte Behandlung dem Therapieziel gerecht werden konnte.

Ein besonderer Fokus wurde hierbei auf die kontrovers diskutierte Frage nach der Radikalität der chirurgischen Therapie von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen gerichtet. Bei meist guter Prognose wird neben einem adäquaten Resektionsausmass besonderer Wert auf möglichst komplikationsarme Operationsverfahren gelegt. Ob und in welchem Umfang radikalere Operationsformen den Patienten zugute kommen, scheint letztlich noch nicht geklärt. Im Sinne der medizinischen Qualitätssicherung erscheint es aber unabdingbar, möglichst alle Patienten mit Schilddrüsenmalignomen prospektiv zu erfassen und deren Langzeitverlauf in Abhängigkeit vom gewählten Therapieverfahren zu analysieren.

tex

# Kapitel 2

## Fragestellung

1. Welche Unterschiede bestehen zwischen papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen, insbesondere hinsichtlich operativen Komplikationen, Tumorrezidiv- und Fernmetastasenentwicklung, Überlebenszeit und Alter der Patienten?
2. Welche Aussagekraft hat die präoperativ gestellte Verdachtsdiagnose?
3. Welchen Vorteil hat das radikalere chirurgische Vorgehen in Bezug auf Rezidivfreiheit und Fernmetastasen?
4. Ist der radikalere Ansatz mit einer höheren Komplikationsrate in Bezug auf Schädigung des N. laryngeus recurrens, Hypokalzämie, Wundinfektion, Blutung oder längeren Liegezeiten verbunden?
5. Gibt es ein erhöhtes Komplikationsrisiko bei zweizeitigen Thyreoidektomien?
6. Welche Einflussgrößen sind entscheidend für den Verlauf und die Prognose der Erkrankungen?
7. Gibt es Anhaltspunkte für ein gehäuftes Auftreten von Fernmetastasen und Rezidiven bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen nach einer symptomfreien Phase von 10 bis 15 Jahren?

tex

# Kapitel 3

## Methodik

### 3.1 Patientengut

Ausgewertet wurden 245 Patienten, die im Zeitraum von Januar 1979 bis Januar 2000 an der Allgemeinchirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Rudolf Virchow, später Charité Campus Virchow- Kliniken, mit der Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms operiert wurden.

Die Erfassung der perioperativen Daten erfolgte mittels Krankenakte und Operationsprotokoll sowie eines eigens für Schilddrüsenoperationen entwickelten Erhebungsbogens, der seit 1989 die relevanten Daten prospektiv erfasste.

### 3.2 Verlaufskontrolle

Der postoperative Verlauf wurde anhand folgender Hilfsmittel ermittelt:

- *Akten der Schilddrüsenambulanz*

Ein Grossteil der an der Charité operativ versorgten Patienten wurde postoperativ von der Medizinischen Klinik der Charité behandelt. Diese Patientenakten konnten für die Verlaufskontrolle ausgewertet werden.

- *Anfragen und Akteneinsicht beim niedergelassenen Kollegen*

Diese Gespräche konnten den momentanen gesundheitlichen Zustand der Patienten am genauesten beschreiben und bei den meisten verstorbenen Patienten die Todesursache klären.

- *Anfragen beim Landeseinwohneramt*

Bei 31 Patienten liessen sich Wohnort und Hausarzt nicht mehr nachvollziehen. Es erfolgte eine Anfrage beim Landeseinwohneramt Berlin, mit dessen Hilfe die Daten vervollständigt werden konnten.

### **3.3 „Lost cases“**

Bei 13 von 245 Patienten fanden sich keine Befunde zum postoperativen Krankheitsverlauf. Ihr Aufenthaltsort konnte nicht mehr ermittelt werden. Sie schieden damit aus der Studie aus.

## **3.4 Datenverarbeitung, Klassifikationen und Statistik**

Die erhobenen Daten wurden numerisch kodiert und in ein rechnergestütztes Tabellenprogramm (Access 97 von Microsoft) eingegeben. Über 70 Eingabepunkte wurden dabei pro Patienten dokumentiert. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des computergestützten Programms SPSS 10.4. Die Berechnung der statistischen Signifikanz erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson, dem Likelihood Quotienten sowie dem Exakten Test nach Fisher. Die Überlebensfunktion wurde mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Grundlage waren die statistischen Tests nach Log Rank, Tarnoe Ware und Breslow. Während Breslow vor allem Unterschiede in der frühen Beobachtungszeit beschreibt, untersucht der Log Rank-Test das letzte Drittel des Zeitraumes.

### **3.4.1 Stammdaten**

Persönliche Daten wie Name, Alter, Geschlecht, Adresse, Telefonnummer, Name des Hausarztes u.s.w. wurden hierbei erfragt.

### **3.4.2 Klinische Daten**

#### **Anamnese und körperliche Untersuchung**

Die Ergebnisse des Anamnesegespräches und der körperlichen Untersuchung wurden dokumentiert. Dabei erfolgte die Grösseneinteilung der Schilddrüse nach der Klassifikation der WHO[16].

Tabelle 3.1: Strumagrösse nach WHO[16]

<b>0</b>	keine Struma
<b>I</b>	tastbare Struma
<b>II</b>	bei normaler Kopfhaltung sichtbare Struma
<b>III</b>	sehr grosse Struma mit Kompressionssymptomen

Das subjektive Krankheitsgefühl der Patienten wurde erfragt und in Symptomgruppen unterteilt. Dabei war das Erfüllen einer der Parameter ausreichend, um einer der Gruppen zugeordnet zu werden.

### **Keine klinische Symptomatik**

**Geringe klinische Symptomatik:** Geringgradige Schluckbeschwerden ohne Globusgefühl, leichte Dyspnoe sowie Druckgefühl mit Projektion auf die Schilddrüse.

**Schwere klinische Symptomatik:** Dysphagie und Luftnot, Globusgefühl, Heiserkeit sowie starke Gewichtsabnahme.

### **Laboruntersuchungen**

Neben den in der Krankenhausroutine erhobenen Laborwerten wie Blutbild, Elektrolyte usw. wurden folgende schilddrüsen-spezifische Werte erhoben:

**Trijodthyroxin T<sub>3</sub>/Thyroxin T<sub>4</sub>:** Diese Schilddrüsenhormone werden in den Schilddrüsenfollikeln synthetisiert. Die biologisch aktivste Form ist freies T<sub>3</sub>. Das Wirkungsspektrum ist vielfältig. Zusammenfassend steigert es den Grundumsatz und Gesamtstoffwechsel und hat vor allem bei Neugeborenen einen entscheidenden Einfluss auf die zentrale neuronale Entwicklung [51]. Als Norm werden folgende Werte angegeben [39]:

T<sub>3</sub>: 0,8 bis 2,0 µg/l

T<sub>4</sub>: 4,5 bis 11,7 µg/dl

**Thyreoglobulin:** Dieses Hormon wird sowohl von den gesunden Schilddrüsenzellen als auch von den differenzierten Zellen eines Schilddrüsenkarzinoms gebildet. Die eigentliche Aufgabe ist unter anderem die Speicherung und Synthese von T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub>.

Klinische Relevanz erfährt Thyreoglobulin bei Tumorrezidiv- und Fernmetastasenkontrolle im Rahmen der Kontrolluntersuchungen nach Thyreoidektomie. Der Wiederanstieg dieses Hormons nach Thyreoidektomie spricht für die Entwicklung von Tumorrezidiven oder Fernmetastasen. Werte  $>10$  ng/ml werden als pathognomonisch gewertet [39].

**Kalzitinin:** Kalzitinin wird in den parafollikulären Zellen der Schilddrüse synthetisiert. Hauptaufgabe ist die Regulierung des Kalziumstoffwechsels über eine Hemmung der Osteoklastenaktivität. Medulläre Schilddrüsenkarzinome zeichnen sich durch eine vermehrte Synthese dieses Hormons aus.  
Normbereich [39]:  $<30$  pmol/l

**Kalziumspiegel im Serum prä -und postoperativ:** Die Höhe des Gesamtkalziumspiegels ermöglicht eine Aussage über den Zustand der 4 Epithelkörperchen und das in ihnen gebildete Parathormon. Sind die Nebenschilddrüsen intraoperativ geschädigt und damit die Synthese von Parathormon verringert, hat dies ein Absinken der Kalziumkonzentration in Blut zur Folge. Um eine klinische Manifestation des Hypoparathyreoidismus, wie Tetanie und Kataraktbildung, zu vermeiden [39], erfolgt im Falle einer symptomatischen Hypokalzämie eine temporäre oder permanente orale Substitutionstherapie mit Kalzium und Vitamin D- Analoga. Von einer Hypokalzämie wird bei einem Serumkalziumwert  $< 2.1$  mmol/l ausgegangen.

### **Bildgebende Untersuchungen**

Die Ergebnisse bildgebender Verfahren wie Sonographie, Computertomographie und Röntgen-Thorax wurden dokumentiert.

### **Feinnadelaspiration**

Die Feinnadelaspiration zur histologischen Begutachtung erfolgte entweder bei einem niedergelassenen Endokrinologen oder in der endokrinologischen Abteilung der Charité. Sie diente der weiteren präoperativen Abklärung eines malignitätsverdächtigen Areals [108].

### **Verdachtsdiagnose**

Untersucht wurde, inwieweit angenommene und postoperativ gesicherte Diagnose übereinstimmen und inwiefern die Diagnose damit sicher vorhersagbar war.

### **3.4.3 Operationsformen**

Die Präparation erfolgte in Mikrodissektionstechnik mit Lupenbrille und unter ausschliesslicher Verwendung der bipolaren Koagulation. Zum Operationsstandard gehörte die regelhafte Darstellung des Nn. laryngeus recurrens und der Nebenschilddrüsen.

#### **Thyreoidektomie**

Dieser Operationstechnik lag eine vollständige extrakapsuläre Entfernung des Schilddrüsengewebes zugrunde.

#### **Hemithyreoidektomie**

Die Hemithyreoidektomie wurde definiert als die vollständige Entfernung eines Schilddrüsenlappens bei Erhalt des kontralateralen Lappens.

#### **Subtotal beidseits**

Bei der subtotalen Resektion wurde ein etwa 4 bis 6 ml grosser Schilddrüsenlappenrest, gegebenenfalls auch am oberen Pol, belassen.

#### **Hemithyreoidektomie mit subtotaler Resektion der Gegenseite**

Zusätzlich zur einseitigen Lobektomie wurde auf der kontralateralen Seite eine subtotale Resektion durchgeführt. Es verblieb ein Geweberest mit einem Volumen von 4 bis 6 ml.

#### **Near total Resektion beidseits**

Im Falle einer near total Resektion betrug das Restvolumen 1 bis 2 ml.

#### **Zweizeitige Thyreoidektomie**

Wurde im resizierten Gewebe ein Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert und war die Primäroperation in ihrem Umfang damit nicht ausreichend, erfolgte eine Komplettierungsthyreoidektomie, möglichst innerhalb einer Frist von 10 Tagen. Bei differenziertem Mikrokarzinom und kleinen pT1-Tumoren ohne Lymphknoten- und Fernmetastasen wurde zum Teil auf eine Komplettierung verzichtet.

### **Palliativeingriff**

Palliativeingriffe dienen, vor allem durch Verminderung der Tumormasse, der Verbesserung der klinischen Symptomatik. Eine kurative Behandlung konnte infolge fortgeschrittenen Tumorwachstums nicht erfolgen.

### **Rezidiveingriff**

Alle Operationen, denen eine Thyreoidektomie oder andere Schilddrüsenresektionen auf Grund eines Schilddrüsenkarzinoms vorausgingen, wurden unter dem Begriff Rezidiveingriff subsummiert.

### **3.4.4 Lymphadenektomie (LAD)**

Die die Schilddrüse umgebenden und in funktioneller Beziehung stehenden Lymphknotenkompartimente werden nach Dralle [18] wie folgt definiert:

- I. zervikolateral
- II. zerviko-ipsilateral
- III. zerviko-kontralateral
- IV. mediastinal

Die Lymphe kann auf Grund der anatomischen Verhältnisse sowohl zervikolateral als auch zervikozentral abfließen. Lymphknotenmetastasen können also dementsprechend unabhängig voneinander synchron oder metachron in den beschriebenen Kompartimenten entstehen [18]. Unterschieden wird also wie folgt:

1. Routinemässige zervikolaterale LAD mit der Extripation der Lymphknotenkompartimente I und ggf. einzelnen suspekten Lymphknoten.
2. Systematische Lymphadenektomie / Modifizierte Neck Dissektion, bei der bei palpatorisch, im Schnellschnitt oder in der Schnittbildgebung, positiven Lymphknoten, die jeweiligen Kompartimente ausgeräumt werden. Dies betrifft die Kompartimente II, III und IV. Dabei wird entlang der Gefäss- Nerven- Scheide in kraniokaudaler Ausdehnung systematisch das Binde- und Lymphgewebe ausgeräumt. Die A. carotis, die V. jugularis interna sowie der M. sternocleidomastoideus werden dabei erhalten.

### 3.4.5 Postoperative Komplikationen

#### Rekurrensparese

Zum Standard der präoperativen Untersuchungen gehörte die Laryngoskopie, die bei allen hier betrachteten Patienten durchgeführt wurde. Dadurch wurde eine präoperative Schädigung des N. recurrens, z.B. durch Tumorfiltration, erfasst. Postoperativ wurde diese Untersuchung wiederholt. Eine mögliche Schädigung des N. recurrens durch den operativen Eingriff konnte so diagnostiziert und eine adäquate logopädische Weiterbehandlung initiiert werden. Eine *transiente Parese* wurde als Einschränkung der Beweglichkeit der Stimmlippen bis zu 6 Monaten definiert. Bei Persistenz des Befundes über diesen Zeitraum hinaus wurde von einer *permanenten Parese* ausgegangen.

#### Hypokalzämie

Die Hypokalzämie wurde definiert als ein Absinken der Serumkalziumwerte im venösen Blut  $< 2,1$  mmol/l. Ursächlich hierfür ist häufig eine Schädigung, Perfusionsstörung oder Resektion einer oder mehrerer Nebenschilddrüsen. Postoperativ wurden die Serumkalziumwerte routinemässig kontrolliert. Bei persistierender Hypokalzämie wurde eine orale Substitution mit Kalzium und gegebenenfalls Vitamin D- Analoga begonnen sowie eine Kontrolle des Kalziumspiegels und der Parathormonwerte im Verlauf durchgeführt. Vor allem die Parathormonwerte sind für den Hypoparathyreodismus der aussagekräftigste Laborparameter, da sie die hormonelle Aktivität der Nebenschilddrüsen direkt widerspiegeln. Diese Werte waren jedoch auf Grund der langen Beobachtungszeit nicht bei allen Patienten verfügbar.

Hatten sich die Kalziumwerte innerhalb von 6 Monaten normalisiert, entsprach dies einer *transienten Hypokalzämie*. Bei der *permanenten Hypokalzämie* blieb die Normalisierung des Serumkalziumwertes aus. Das Parathormon lag dann unterhalb des Normbereichs oder war nicht nachweisbar.

#### Chirurgische Komplikationen

Des Weiteren wurden chirurgische Komplikationen wie *Wundinfektionen* und *Nachblutungen* im Operationsbereich erfasst.

### 3.4.6 Adjuvante und neoadjuvante Therapien

Unter *neoadjuvanten Therapien* wurden die Therapien im Vorfeld der Operation verstanden. *Adjuvante Therapien* erfolgten dementsprechend postope-

rativ. Hierzu zählten:

### **Ablative Jod<sup>131</sup> Therapie**

Die dem Schilddrüsengewebe eigene Jodspeicherung wurde genutzt, um radioaktive Substanzen wie Jod<sup>131</sup> gezielt an den gewünschten Wirkort zu transportieren. Dies kann ein Schilddrüsenrest sein und gilt auch für organferne Metastasen [37]. Die durchschnittliche Dosis betrug 1,4 GBq Jod<sup>131</sup>. Die Aufnahme erfolgte oral als Kapsel.

### **Perkutane Radiatio**

Eine perkutane Bestrahlung, vor allem zur präoperativen Tumorreduktion, wurde teilweise bei grossen, organüberschreitenden Tumoren, insbesondere bei anaplastischen Karzinomen, genutzt.

### **Chemotherapie**

Chemotherapeutische Therapieverfahren sind bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen unüblich [95] und wurden nur zur palliativen Behandlung anaplastischer Karzinome angewandt.

## **3.4.7 Krankheitsverlauf**

Hierfür wurden die Informationen aus den Recherchen und Nachfragen für den nachstationären Zeitraum verwandt. Insbesondere wurden untersucht:

### **Tumorrezidive**

Der *Zeitpunkt* des Auftretens von Tumorrezidiven nach der Primäroperation, der *Nachweis* durch Tumormarker (Thyreoglobulin), Jod<sup>131</sup>-Ganzkörperszintigrafie oder radiologische Diagnostik sowie die daraus resultierende chirurgische oder nuklearmedizinische *Therapie* wurden in diesem Abschnitt erfasst.

### **Fernmetastasen**

Als Fernmetastasen im Krankheitsverlauf wurden nur die postoperativ aufgetretenen Fernmetastasen zugeordnet. Erfasst wurden *Lokalisation* und *Zeitpunkt* der Diagnosestellung sowie der *Nachweis* und die *Therapie* der Fernmetastasen.

Tabelle 3.2: Einteilung der epithelialen Schilddrüsentumoren

Benigne Tumoren	Maligne Tumoren
Follikuläres Adenom	Follikuläres Karzinom
Andere Adenome	Papilläres Karzinom
	Medulläres (C-Cell) Karzinom
	Undifferenziertes (Anaplastisches) Karzinom
	Andere Karzinome

### 3.4.8 Beobachtungszeitraum

Der Zeitraum zwischen der Erstoperation und der letzten Kontaktaufnahme oder dem Ableben des Patienten wurde in Monaten angegeben.

### 3.4.9 Todeszeitpunkt und Todesursache

Beim Versterben eines Patienten aus der hier untersuchten Patientengruppe konnte in den meisten Fällen die Todesursache und der Todeszeitpunkt festgestellt werden. Dabei wurde unterschieden zwischen *tumorbedingter Todesursache* und *nicht tumorbedingter Todesursache*. Konnte die Todesursache nicht eruiert werden, musste *Todeursache unbekannt* vermerkt werden.

### 3.4.10 Histologische Einteilung

Die histologische Klassifikation der Schilddrüsentumoren erfolgt nach den Richtlinien der WHO aus dem Jahre 1988 [37].

1. Epitheliale Tumoren
2. Nichtepitheliale Tumoren (mesenchymal)
3. Maligne Lymphome
4. Verschiedene andere Tumoren
5. Sekundäre (metastatische) Tumoren
6. Unklassifizierte Tumoren

Tabelle 3.3: Einteilung der Tumorstadien nach der überarbeiteten TNM-Klassifikation der UICC von 1987 [37]

**Primärtumor(T)**

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor 1 cm oder weniger, begrenzt auf die Schilddrüse
T2	Tumor grösser 1 cm, aber nicht mehr als 4 cm in der grössten Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
T3	Tumor mehr als 4 cm in grösster Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse
T4	Tumor jeder Grösse mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüse

**Regionäre Lymphknoten (N)**

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
NO	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
N1a	Metastasen in ipsilateralen Halslymphknoten
N1b	Metastasen in bilateralen, in der Mittellinie gelegenen oder kontralateralen Halslymphknoten oder mediastinale Lymphknoten

**Fernmetastasen (M)**

MX	Vorhandensein von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Kein Vorhandensein von Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

## 7. Tumorartige Veränderungen

### 3.4.11 TNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome

Die TNM-Klassifikation ist eine deskriptive Einteilung ohne histologische Differenzierung. Die Tumorgrösse wird in Zentimetern angegeben. Sie ist die weltweit verbreitetste Einteilung maligner Erkrankungen und bildet auch die Grundlage anderer Stadieneinteilungen, wie z. B der Tumorstadieneinteilung nach UICC. Seit Januar 2003 existiert die 6. Auflage der TNM-Klassifikation. Dabei erfolgte eine Modifikation vor allem bei den Tumorstadien 2, in Bezug auf die Tumorgrösse und im Tumorstadium 3 und 4 in Bezug auf die Infiltration und Ausbreitung auf die die Schilddrüse umgebenden Gewebe. Da die Erhebung bis zum Jahr 2000 erfolgte wurde die zu diesem Zeitpunkt bestehende 5. Auflage benutzt, die in Tabelle 3.3 beschrieben wird [37].

Tabelle 3.4: UICC-Einteilung papillärer und follikulärer Schilddrüsenkarzinome [37]

		<45 Jahre		≥45 Jahre		
Stadium 1	jedes T	jedes N	M0	T1	N0	M0
Stadium 2	jedes T	jedes N	M1	T2	N0	M0
				T3	N0	M0
Stadium 3	entfällt			T4	N0	M0
Stadium 4	entfällt			jedes T	N1	M0
				jedes T	jedes N	M1

Tabelle 3.5: UICC-Einteilung medullärer Schilddrüsenkarzinome

Patienten jeden Alters				
Stadium 1		T1	N0	M0
Stadium 2		T2	N0	M0
		T3	N0	M0
		T4	N0	M0
Stadium 3		jedes T	N1	M0
Stadium 4		jedes T	jedes N	M1

### 3.4.12 Tumorstadien nach der UICC-Klassifikation

Die Einteilungen in die Tumorstadien der unterschiedlichen histologischen Untergruppen der differenzierten Schilddrüsenkarzinome lassen sich aus den Tabellen 3.4 und 3.5 entnehmen. Undifferenzierte Schilddrüsenkarzinome hingegen werden generell, unabhängig von Alter, Tumorgrosse und Lymph- oder Fernmetastasenmanifestation, dem Tumorstadium 4 zugeordnet.

tex

# Kapitel 4

## Ergebnisse

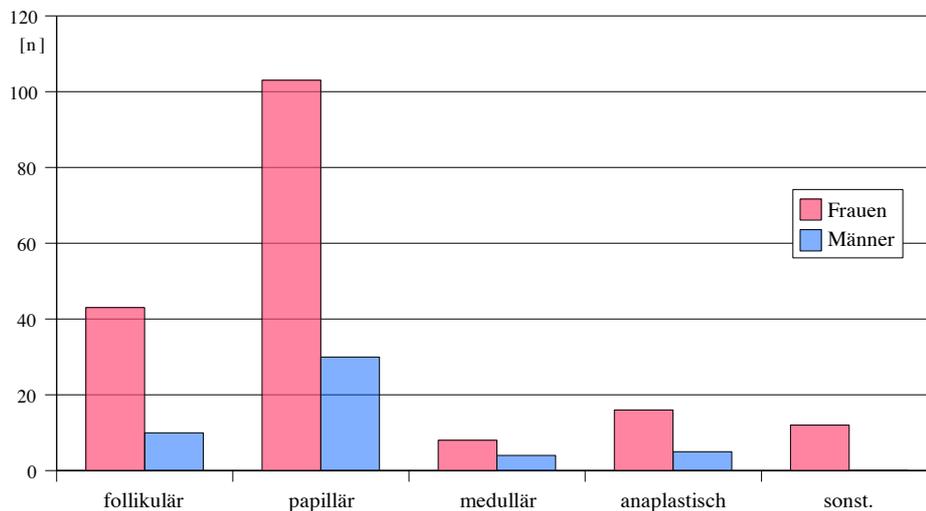


Abbildung 4.1: Geschlechterspezifische Verteilung der Patienten mit der Diagnose Schilddrüsenkarzinom mit histologischer Unterteilung

### 4.1 Demographische Daten

#### 4.1.1 Geschlechterverteilung

Der Grossteil der Patienten waren Frauen, nur 49 der 231 Patienten waren Männer. Das sich daraus ergebende Verhältnis von 1:4,7 wird in der Abbildung 4.1 veranschaulicht. Der Anteil ausländischer Mitbürger lag mit 26 Patienten bei ca. 11 Prozent.

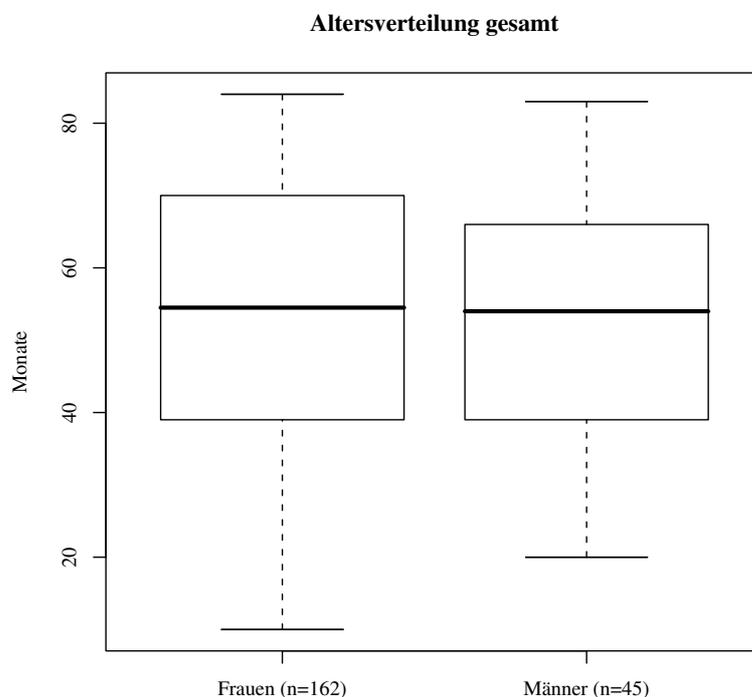


Abbildung 4.2: Vergleich der Altersstruktur von Frauen und Männern im Gesamtpatientengut

### 4.1.2 Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter der untersuchten Patienten lag im Mittel bei 53 (+/-17) Jahre. Der jüngste Patient war 10 und der älteste 88 Jahre alt. Die genaue Verteilung der Altersgruppen wird in der Abbildung 4.2 beschrieben. Frauen im Alter um 55 und um 70 Jahren sind überproportional häufig vertreten.

Die im Gesamtpatientengut diagnostizierten histologischen Differenzierungen werden in Abbildung 4.3 dargestellt. In den letzten 20 Jahren liess sich innerhalb dieser Gruppen keine signifikante Veränderung oder ein Trend beobachten. Papilläre Schilddrüsenkarzinome dominieren ganz klar, während die Inzidenz follikulärer Karzinome, trotz Jodmangelgebiet, deutlich geringer ist. Anaplastische Karzinome folgen an dritter Stelle noch vor den medullären Malignomen.

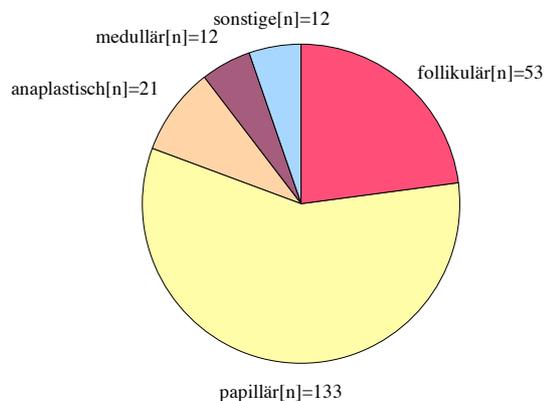


Abbildung 4.3: Anteil der unterschiedlichen Karzinomtypen am Gesamtpatientengut

## 4.2 Follikuläre Karzinome

Die der Schilddrüse zu Grunde liegenden funktionellen Einheiten sind die Schilddrüsenfollikel. Follikelzellen umrunden sphärisch eine zentrale Masse, welche grösstenteils aus Thyreoglobulin besteht. Follikuläre und papilläre Tumoren entstehen aus diesen Follikelzellen.

Follikuläre Karzinome zeichnen sich dadurch aus, dass sie permanent diese Einheit, den Follikel, reproduzieren, wobei die Thyreoglobulin enthaltende Masse im Vergleich mit normalen Schilddrüsenfollikeln kleiner erscheint. Weiterhin ist diese Tumorform durch die vorwiegend hämatogene Metastasierung gekennzeichnet, während die lymphogene Verbreitung selten ist.

### 4.2.1 Alters-und Geschlechterverteilung

Die hier untersuchten Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom waren im Mittel 54 Jahre ( $\pm 16,7$ ) alt. Es fanden sich Häufungen im Alter um 40 Jahre und um 70 Jahre. Nur 39 Prozent der Patienten waren bei Diagnosestellung jünger als 45 Jahre. Das Verhältnis zwischen Frauen ( $n=43$ ) und Männern ( $n=10$ ) entsprach mit 1:4,3 dem Gesamtpatientengut.

### 4.2.2 Klinische Symptomatik

Ein Grossteil der Patienten (44%) gab im Anamnesegespräch keinerlei körperliche Beeinträchtigung an. Weitere 19 Patienten (34%) berichteten von leichten Beschwerden. Nur ca. 20 Prozent klagten über deutliche Beeinträchtigung mit schwerer Symptomatik. In dieser Gruppe zeigten bereits 50 Prozent der Patienten Lymphknoten- oder Fernmetastasen.

### 4.2.3 Präoperative Diagnostik

Bei den Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom wurde präoperativ mehrheitlich die entsprechende Verdachtsdiagnose gestellt. Bei 18 Patienten (34%) wurden die morphologischen Schilddrüsenveränderungen präoperativ jedoch als Struma nodosa bewertet, die Diagnose einer malignen Erkrankung erst intraoperativ, durch Schnellschnitt oder postoperativ nach kompletter pathologischer Aufarbeitung des Resektionsmaterials, gestellt. Bei der Hälfte dieser Patienten erfolgte erst auf Grund dieses Ergebnisses ein zweiter operativer Eingriff zur Komplettierung der Thyreoidektomie.

#### Szintigraphie

Diese Untersuchung erfolgte bei 40 Patienten (75%) mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom. 32 der untersuchten Patienten (80%) zeigten Bereiche mit verminderter Speicherung im Sinne eines „kalten Knotens“. In 5 Fällen wurde ein regelrechter homogener „uptake“ beschrieben und bei 3 Patienten ein autonomes Areal erfasst.

#### Sonographie

Bei knapp der Hälfte der Patienten ( $n=25$ ) lag eine dokumentierte Sonographie der Schilddrüse vor. Dabei wurde bei einem Drittel der untersuchten Patienten die Diagnose eines echoarmen Knotens, dreimal die einer Struma mit homogenem Schallverhalten sowie jeweils zweimal die eines regelrechten Befundes gestellt. Eine Schilddrüsenzyste bzw. ein autonomes Areal wurden in je einem Fall dokumentiert.

#### Zytologie

Die Ergebnisse der zytologischen Begutachtung des Aspirates einer Feinnadelpunktion werden in Abbildung 4.4 dargestellt. Dabei wurde ein Malignitätsverdacht als richtig positiv gewertet, unabhängig davon ob nach der hi-

stologischen Aufarbeitung die histologische Differenzierung übereinstimmte.

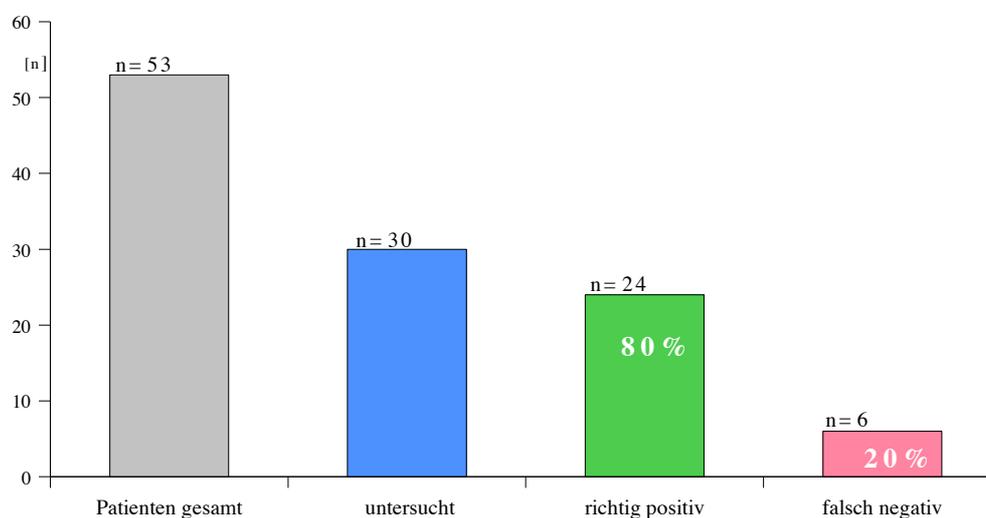


Abbildung 4.4: Anzahl der Untersuchungen und Ergebnisse der Feinnadel-punktionen bei follikulärem Schilddrüsenkarzinom

### Laborbefunde und Tumormarker

Die *Stoffwechsellage* wurde bei 49 der 53 Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom nachvollziehbar dokumentiert. Ausschlaggebend für die Bewertung waren erhöhtes oder erniedrigtes  $T_3/T_4$ , sowie die Höhe des TSH-Spiegels. Regelrechte Schilddrüsenwerte zeigten sich bei 42 von 53 Patienten (79%), 6 Patienten (11%) zeigten Zeichen einer Hyperthyreose und ein Patient war hypothyreot. Der Tumormarker *Thyreoglobulin* wurde bei 9 Patienten präoperativ erhoben, wobei 5 einen erhöhten und 4 Patienten einen normalen Thyreoglobulinwert aufwiesen.

#### 4.2.4 Tumorpräsentation bei Diagnosestellung

Die Tabellen 4.1 und 4.2 geben einen Überblick über die Einteilung der behandelten Patienten nach der TNM-Klassifikation. Betrachtet man die Gesamtzahlen überwiegen mittlere Tumoren (T2 und T3). Lymphknotenmetastasen sind mit 7,4 Prozent relativ selten, Fernmetastasen mit 17 Prozent häufiger.

Betrachtet man die älteren Patienten ( $\geq 45$  Jahre) getrennt von den jüngeren

Tabelle 4.1: TNM- Einteilung bei follikulärem Schilddrüsenkarzinom aufgeteilt in Altersgruppen

Alter (Jahre)	<i>n</i>	pT1	pT2	pT3	pT4	Nx	pN0	pN1	M0	M1
< 45	20	3	10	6	1	2	17	1	19	1
≥ 45	33	6	9	10	8	1	29	3	25	8
Gesamt	53	9	19	16	9	3	46	4	44	9

Tabelle 4.2: Prozentualer Anteil der Tumorgrößen, Lymphknoten -und Fernmetastasen

Alter (Jahre)	pT1	T2	T3	T4	pN1	M1
< 45 (38%)	15	50	30	5	5	5
≥ 45 (62%)	18	28	30	24	9	24
Gesamt	17	35	31	17	7,4	17

Patienten (<45 Jahre) zeigt sich, dass der Anteil der grösseren Tumoren, also T3 und T4, bei über 50 Prozent liegt.

Bei diesen Patienten überwiegen Schilddrüsengrößen nach WHO-Einteilung 2 und 3 (80%).

Ebenso wurden in dieser Altersgruppe in 24 Prozent der Fälle bei der stationären Aufnahme Fernmetastasen gefunden. Dies spiegelt sich auch in der Tumorstadieneinteilung nach UICC wider. Stadium 4 wird bei 31 Prozent der Patienten, die ein Alter von 45 oder mehr Jahren erreicht haben, diagnostiziert. Jüngere Patienten zeigten nur in jeweils einem Fall Fernmetastasen

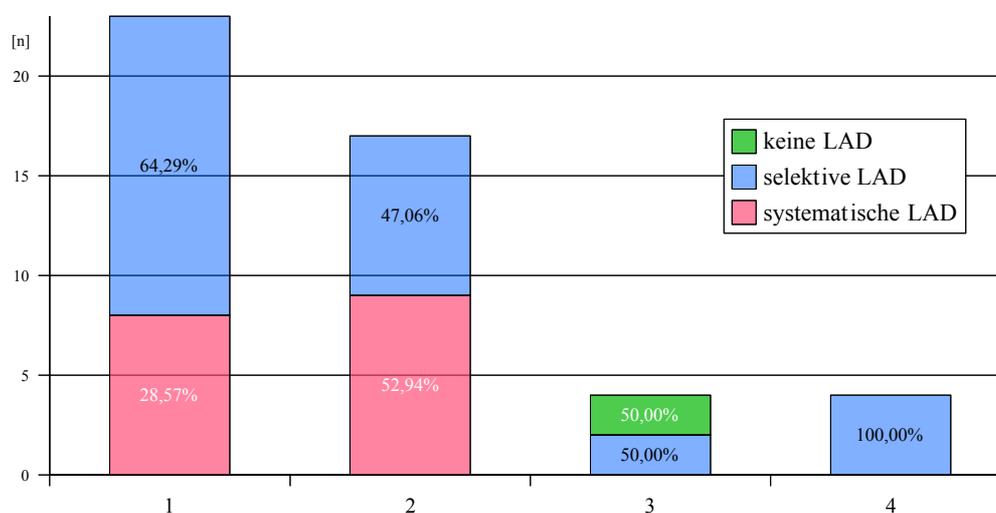
Tabelle 4.3: Tumorstadieneinteilung der 53 Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom entsprechend der UICC[9]

Alter (Jahre)	<i>n</i>	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3	Stadium 4
< 45	20	19(95%)	1 (5%)		
≥ 45	33	6 (18%)	14(42%)	3(9%)	10(31%)
Gesamt	53	25(47%)	15(28%)	3(6%)	10(19%)

oder Lymphknotenbefall. Malignome und Schilddrüsenvolumina präsentierten sich kleiner. Zum überwiegenden Teil konnten die Patienten (95%) dem Tumorstadium 1 zugeordnet werden.

#### 4.2.5 Operationsmethoden

Bei der Mehrzahl der Patienten, 45 von 53 (79%), wurde eine Thyreoidektomie durchgeführt. Davon mussten sich 17 Patienten (38%) einer Komplettierungsthyreoidektomie unterziehen. Bei 16 Patienten (30%) wurde die Operation um eine systematische LAD erweitert. Vier Patienten wurden auf Grund eines Rezidivs operiert, in einem Fall konnte bei fortgeschrittenem Tumorleiden nur noch ein Palliativeingriff erfolgen. Jeweils ein Patient wurde bei einem Mikrokarzinom mit einer Hemithyreoidektomie, einmal mit und einmal ohne subtotale Resektion der nicht betroffenen Seite, behandelt. Bei dieser Tumorgrosse konnte auf ein radikaleres Vorgehen verzichtet werden. Aufschluss über die angewandten Operationsformen gibt die Abbildung 4.5. Vor allem bei Komplettierungsthyreoidektomien wurde mehrheitlich die systematische Lymphadenektomie durchgeführt.



1=Thyreoidektomie 2=zweizeitige Thyreoidektomie 3=sonstiges 4=Rezidiv

Abbildung 4.5: Verteilung der unterschiedlichen Operationsmethoden mit der Diagnose follikuläres Schilddrüsenkarzinom

Der Einfluss des Ausmasses der Lymphadenektomie auf Tumorrezidiv- und Fernmetastasenentwicklung, tumorbedingtes Versterben sowie die Inzi-

Tabelle 4.4: Einfluss der Lymphadenektomie auf Tumorrezidiv, Fernmetastasen und Operationskomplikationen im Verhältniss zum T-Stadium (in Prozent) bei follikulärem Schilddrüsenkarzinom(LAD 1=systematische, LAD 2= selektive zervikozentrale und LAD 3=keine Lymphadenektomie)

	pT	pN1	M1	P-t	P-p	H-t	H-p	R	F-M	Tod
<b>LAD 1</b>	T1 40	5,8	∅	5,8	5,8	24	5,8	∅	∅	∅
	T2 18	∅	∅	∅	∅	5,8	∅	∅	5,8	∅
	T3 5,8	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅
	T4 36	18	18	∅	5,8	12	∅	5,8	5,8	18
<b>LAD 2</b>	T1 47	∅	∅	3	∅	12	∅	6	6	3
	T2 37	∅	6	6	∅	3	∅	6	∅	∅
	T3 3	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	3	∅
	T4 12	∅	12	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅
<b>LAD 3</b>	T1 75	∅	∅	4	∅	4	∅	∅	∅	2
	T2 ∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅
	T3 25	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅
	T4 ∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅

P-t=Recurrensparese transient, P-p=Recurrensparese permanent,  
H-t=Hypokalziämie transient, H-p=Hypokalziämie permanent,  
R=Lokalrezidiv, F-M=metachrone Filiae

denz von Hypokalziämie und Recurrensparese ist in Tabelle 4.2.5 dargestellt. Dabei wurden sowohl der präoperative Status als auch die postoperativen Komplikationen sowie die Anzahl von verstorbenen und an einem Rezidiv erkrankten Patienten in ein Verhältnis gesetzt.

Die Kernaussage dieser Tabelle ist, dass Patienten mit systematischer Lymphadenektomie schon präoperativ andere Voraussetzungen mitbringen. Diese unterschiedlichen Voraussetzungen sind neben dem gewählten Operationsverfahren für den Krankheitsverlauf bestimmend. Im ersten Teil der Tabelle werden die Patienten nach der postoperativen TNM- Klassifikation charakterisiert. Im zweiten Teil werden die prozentuale Verteilung der postoperativen Komplikationen sowie der Krankheitsverlauf beschrieben.

## 4.2.6 Adjuvante Therapien

Neben der chirurgischen sind nuklearmedizinische Therapien ein fester Bestandteil in der Behandlung differenzierter Schilddrüsenkarzinome [95].

### **Postoperative ablative Radiojodtherapie**

Sie gehört bei der Behandlung differenzierter Schilddrüsenkarzinome bei dem untersuchten Patientengut zum Standard. 44 Patienten (83%) unterzogen sich dieser Therapie.

### **Palliative perkutane Radiatio**

Die perkutane Radiatio ist eine seltener angewandte Therapieform. Nur bei 6 (11%) von 53 Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom wurde sie durchgeführt. Alle Patienten wiesen Lymphknoten oder Fernmetastasen auf und wurden dem Tumorstadium 4 zugerechnet. Drei von 6 verstarben an den Folgen ihrer malignen Erkrankung.

### **Chemotherapie**

Die Chemotherapie gehört nicht zu den etablierten Therapiemethoden bei follikulärem Schilddrüsenkarzinom. Eine wirksame Substanz oder Kombination unterschiedlicher Medikamente wurde bis jetzt nicht gefunden. Sie wurde bei den untersuchten Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom in keinem Fall durchgeführt.

## **4.2.7 Operationskomplikationen**

### **Rekurrensparesen**

Bei 6 Patienten (11%) wurde eine postoperative, neu aufgetretene Schädigung eines N. recurrens beschrieben, die sich zu meist wieder zurückbildete. Bemerkenswert scheint hierbei, dass bei 50 Prozent der Patienten mit postoperativer Nervschädigung eine zweizeitige Thyreoidektomie erforderlich war. Ein Fall von Rekurrensparese wurde nach Thyreoidektomie mit systematischer LAD beschrieben. Auf Grund der niedrigen Fallzahl ist ein statistischer Vergleich in Bezug auf das Ausmass der Lymphadenektomie und der Komplikationsrate der Rekurrensparese nicht aussagekräftig. Eine permanente Parese wurde bei 2 Patienten (3,7% aller operierten Patienten) diagnostiziert. Die Tumorgrosse schwankte zwischen T2 und T4.

### **Hypokalzämien**

Erniedrigte Serumkalziumwerte wurden postoperativ bei 14 (26%) Patienten gemessen. In nur einem Fall (1,8%) normalisierte sich der Kalziumspiegel, im Sinne einer permanenten Hypokalzämie, nicht.

Tabelle 4.5: Anzahl der transienten und permanenten Paresen in Abhängigkeit von der Operationsform und der Tumorgrosse

	Thyreoidektomie	zweizeitige Thyreoidektomie
pT1	keine	
pT2	1 trans.	1 trans.
pT3	1 trans.	1 trans./1 perm.
pT4	1 perm.	
gesamt		
transient	2(7,2%)	2(11%)
permanent	1(3,7%)	1(5,5%)

Tabelle 4.6: Anzahl transienter und permanenter Hypokalzämien in Abhängigkeit von Operationsform und Tumorgrosse bei follikulärem Schilddrüsenkarzinom

	Thyreoidektomie	zweizeitige Thyreoidektomie
pT1	2 trans.	2 trans.
pT2	5 trans.	1 trans.
pT3	2 trans.	1 perm.
pT4		
gesamt		
trans.Hypokalzämie	9(32%)	3(19%)
perm.Hypokalzämie	0	1 (6% )
gesamt	9(32%)	4 (25%)

Tabelle 4.7: Postoperative Komplikationen follikulärer Schilddrüsenkarzinome in der Übersicht

Komplikation	Anzahl	%
transiente Rekurrensparese (einseitig)	6	11%
permanente Rekurrensparese (einseitig)	2	3,7%
Rekurrensparese beidseits	keine	
transiente Hypokalzämie	13	24%
permanente Hypokalzämie	1	1,8%
Wundinfektion	keine	
Nachblutung	keine	

Aus Tabelle 4.6 wird ersichtlich, dass der Anteil der Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom mit postoperativer Hypokalzämie bei der zweizeitigen Thyreoidektomie im Vergleich mit der primären Thyreoidektomie nahezu identisch war. Eine zweizeitige Thyreoidektomie stellte in dieser Untersuchung kein erhöhtes Risiko für eine postoperative Hypokalzämie dar. Bei diesem Vergleich wurde die Durchführung einer Lymphadenektomie nicht berücksichtigt. Bei nahezu allen Patienten (12 von 13) normalisierten sich die Werte nach einer maximalen Zeit von 6 Monaten, so dass keine weitere orale Kalzium Substitution notwendig war.

Vergleicht man darüber hinaus nur die Operationsform Thyreoidektomie und Thyreoidektomie mit systematischer Lymphadenektomie zeigt sich, dass nach systematischer LAD die Anzahl der Patienten mit transienter postoperativer Hypokalzämie deutlich erhöht war ( $p= 0,001$ ).

### Wundinfektionen und Nachblutungen

Wundinfektionen und Nachblutungen waren postoperativ als Komplikationen bei Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom nicht zu verzeichnen.

In Tabelle 4.7 werden die postoperativen Komplikationen zusammengefasst.

### 4.2.8 „follow up“ Ergebnisse

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit lag im Mittel bei 104 Monaten und ist graphisch in Abbildung 4.6 dargestellt.

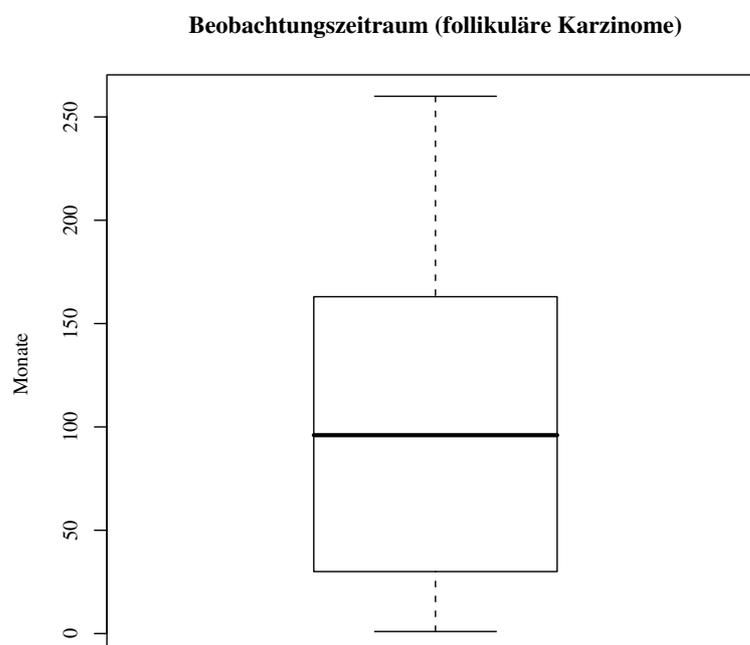


Abbildung 4.6: Postoperative Beobachtungszeit der Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom

#### 4.2.9 Lokoregionäres Rezidiv

In der Gruppe der follikulären Schilddrüsenkarzinome kam es in 5 Fällen (7,5%) zu einem Tumorrezidiv. Diese Fälle müssen jedoch differenziert bewertet werden.

In zwei Fällen handelt es sich um Patienten, deren follikuläres Schilddrüsenkarzinom initial nicht an der Chirurgischen Klinik der Charité, Campus Virchow- Klinikum behandelt wurde. Über Ausmass und Art der Voroperation sowie das initiale TNM-Stadium lassen sich auf Grund nicht recherchierbarer Operationsberichte keine differenzierten Aussagen treffen. Die Behandlung wurde erst nach der Diagnose eines lokalen Tumorrezidivs von der Charité übernommen. Einer der beiden Patienten entwickelte nach der Rezidivoperation ein erneutes Tumorrezidiv, der andere erkrankte an insgesamt drei Rezidiven.

Diese Patienten sind also zur Beurteilung des prä- und intraoperativen Vor-

gehens und der Frage, inwieweit dieses Vorgehen eine Rezidiventwicklung beeinflusst, nicht geeignet. Sie geben aber darüber Aufschluss, welche diagnostischen Verfahren zur Diagnose Tumorrezidiv führten.

Die drei Patienten mit lokaler Tumorrezidiventwicklung nach Primäroperation im eigenen Haus zeichneten sich durch folgende Charakteristika aus:

- Die Operationsform der initialen Behandlung war in zwei Fällen eine Hemityreoidektomie, in einem Fall eine Thyreoidektomie mit systematischer Lymphadenektomie.
- Die Tumorgrosse (pT) war jeweils einmal pT1, pT2 und pT3.
- Bei zwei von drei Patienten wurden bei der Diagnosestellung Fernmetastasen diagnostiziert (M1).
- Zwei von drei Patienten entwickelten im Krankheitsverlauf nach lokaler Rezidivtherapie erneut Fernmetastasen.
- Ein Patient verstarb 6 Monate der nach operativen Rezidivtherapie an dem Tumorleiden.

*Thyreoglobulin* war in vier von 5 Fällen (80%) deutlich erhöht, auch im  $J^{131}$  Ganzkörper-scan liessen sich die lokalen Tumorrezidive zu 80 Prozent nachweisen. Bei vier von 5 Patienten wurden zum Zeitpunkt des lokoregionären Tumorrezidivs ebenso Fernmetastasen diagnostiziert.

Bei der Beschreibung der *Therapie* der Rezidive können die Patienten mit Erst- und Zweitrezidiven gemeinsam betrachtet werden. Bei vier von 5 Patienten erfolgte eine primär chirurgische Entfernung des Rezidivgewebes mit darauf folgender Radiojod-Therapie, in einem Fall eine singuläre ablativ J<sup>131</sup> Therapie. Die identische Therapie erfolgte auch bei erneutem lokoregionärem Rezidiv.

#### 4.2.10 Fernmetastasen/metachrone Filiae

Während sich bei der Mehrzahl der an einem Lokalrezidiv erkrankten Patienten gleichzeitig Fernmetastasen nachweisen liessen, erkrankten nur 33 Prozent der Patienten mit Fernmetastasen (6 Patienten) eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms an einem Lokalrezidiv. Das Verhältnis Frauen zu Männer war dem Gesamtpatientengut entsprechend 5:1. Überwiegend wurden Lungenmetastasen beschrieben (5 von 6 Patienten / 83%). Ein deutlicher Zusammenhang zwischen der primär gewählten Operationsform und der anschliessenden Entwicklung von Fernmetastasen konnte hier nicht nachgewiesen werden. Patienten mit späterer Fernmetastasenentwicklung liessen sich bei

nahezu allen Operationsformen finden. Ein statistischer Zusammenhang war bei der geringen Anzahl nicht nachweisbar.

Die *Therapie* der Fernmetastasen bestand bei allen Patienten aus einer ablativen Radiojodtherapie. Bei zwei Patienten erfolgte zusätzlich eine chirurgische Metastasenentfernung.

Der *Zeitpunkt* der Diagnosestellung einer Fernmetastase eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms variierte stark. Während sich bei zwei Patienten Fernmetastasen schon innerhalb eines Jahres nach der primären operativen Therapie des Karzinoms entwickelten, wurden bei zwei weiteren Patienten Fernmetastasen erst nach mehr als 5 Jahren diagnostiziert. Ein besonderer Fall der Metastasierung ist im Folgenden beschrieben.

### **Fallbericht zu später Metastasierung**

Bei den untersuchten Patienten konnte in einem Fall die Metastasierung eines follikulären Karzinoms nach einer bemerkenswert langen Latenzzeit beobachtet werden.

Hierbei handelte es sich um eine Patientin türkischer Herkunft, welche 1983 im Alter von 47 Jahren vorstellig wurde. Grund der Einweisung war eine Struma uninodosa. Es erfolgte eine subtotale Resektion der rechten Seite. Die histologische Aufarbeitung ergab zu diesem Zeitpunkt keinen Anhalt für ein Malignom. Kontrolluntersuchungen bei niedergelassenen Kollegen zeigten keine pathologischen Ergebnisse.

Ende der 90er Jahre, im Alter von 60 Jahren, entwickelte die Patientin jedoch zunehmende, therapieresistente Cephalgien. Die zur Abklärung dieser Beschwerden durchgeführte cerebrale Computertomografie zeigte eine 4×3 cm grosse, homogene Raumforderung rechts occipital. Im Röntgen-Thorax zeigten sich beidseits pulmonale Rundherde mit einem Durchmesser von 2-3,5 cm.

Daraufhin erfolgte eine neuro- und thoraxchirurgische Resektion des Tumors, welche die Patientin gut überstand. Die histopathologische Aufarbeitung ergab, dass es sich bei beiden Tumoren um Metastasen eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms handelte. Bei der anschliessenden Restthyreoidektomie liess sich auch bei sorgfältigster Aufarbeitung kein Anhalt für ein Malignom finden. Die nach der ersten Operation verbliebenen Anteile der Schilddrüse konnten demnach nicht ursächlich für die Metastasierung sein.

Letztendlich kann nur ein nicht identifiziertes, bei der Erstoperation entferntes, follikuläres Karzinom als Ursache für die Metastasen in Hirn und Lunge verantwortlich gemacht werden. Eine Nachuntersuchung des Schilddrüsenresektates konnte nach über 15 Jahren nicht mehr erfolgen.

### **Anzahl der verstorbenen Patienten**

Während des Beobachtungszeitraumes verstarben 12 (22%) der 53 Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom, vier Patienten an nicht tumorbedingten Begleiterkrankungen. Daraus ergab sich eine tumorbedingte kumulative Überlebensrate von 87,6 Prozent für alle Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom. Die Beobachtungszeit und damit Überlebenszeit für die Patienten schwankte zwischen einem Monat und 14 Jahren.

Die Gruppe der an dem Tumorleiden verstorbenen Patienten war inhomogen, da in ihr sowohl Palliativeingriffe mit einer Überlebenszeit von einem Monat, als auch wiederholte Tumorrezidive und deren operative Versorgung über einen Zeitraum von 12 Jahren subsummiert wurden. Folgende Gemeinsamkeiten liessen sich aber trotzdem herausarbeiten:

1. Geschlecht  
Drei von 8 Patienten (37%) waren Männer, die damit im Vergleich zum Gesamtpatientengut nur leicht überrepräsentiert waren.
2. Alter  
Nur ein Patient war bei Diagnosestellung mit einem Alter von 44 Jahren der Gruppe der jüngeren Patienten zuzuordnen.
3. Tumorgrösse  
Bei der Hälfte der Patienten wurde bei Diagnosestellung ein Tumor der Grösse pT4 diagnostiziert.
4. Lymphknotenmetastasen  
Bei keinem der verstorbenen Patienten wurden bei Diagnosestellung Lymphknotenmetastasen festgestellt.
5. Synchroner Filiae  
Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer malignen Erkrankung wurden bei 5 Patienten synchrone Filiae diagnostiziert. Dies entspricht einem Anteil von 65 Prozent der im Verlauf an den Folgen der Erkrankung verstorbenen Patienten.
6. Tumorstadium  
Patienten mit dem Tumorstadium 4 (UICC) überwogen deutlich, wie aus Tabelle 4.8 zu entnehmen ist.

Tabelle 4.8: Tumorstadien der an follikulärem Schilddrüsenkarzinom verstorbenen Patienten bei Diagnosestellung (UICC)

Tumorstadium	1	2	3	4
Anzahl (%)	1(12,5%)	1(12,5%)	1(12,5%)	5(62,5%)

Tabelle 4.9: 1 Jahr, 5-, 10 Jahre Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit vom pT-Stadium

	t (M)	Überleben	unteres Konf.-Inter.	oberes Konf.-Inter.
pT1	12	1	1	1
	60	1	1	1
	120	1	1	1
pT2	12	1	1	1
	60	0.94	0.83	1
	120	0.86	0.69	1
pT3	12	0.93	0.80	1
	60	0.78	0.55	1
	120	0.78	0.55	1
pT4	12	0.89	0.68	1
	60	0.45	0.09	0.82
	120	0.30	0.00	0.65

Überleben in Monaten, oberes und unteres Konfidenzintervall 95 Prozent

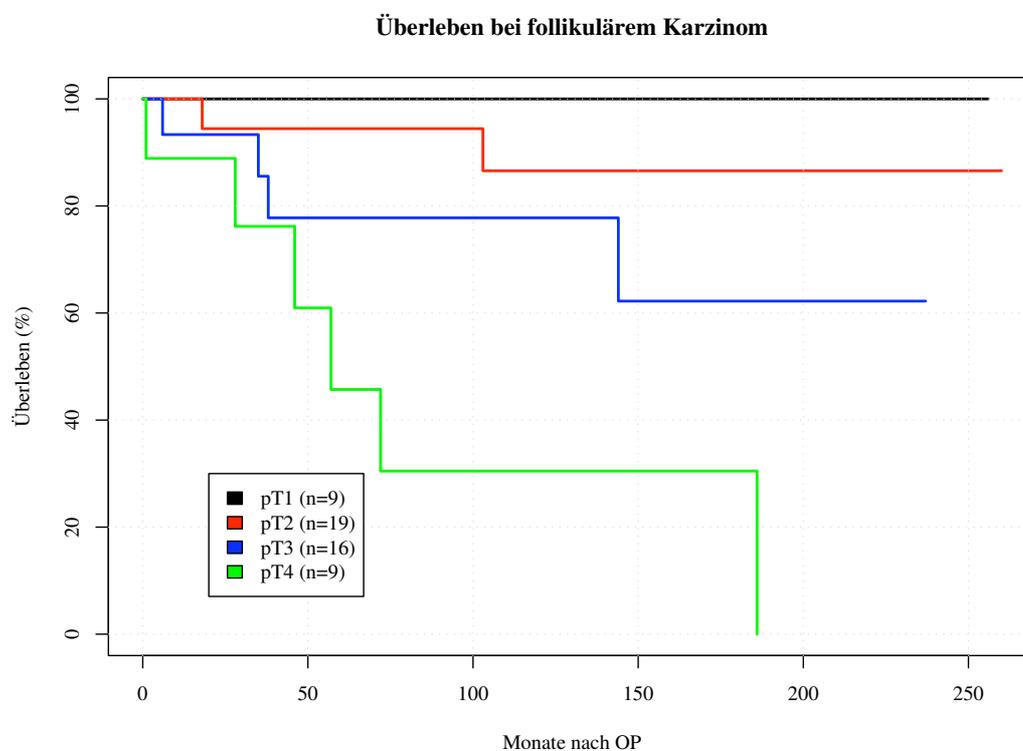


Abbildung 4.7: Einfluss der Tumorgröße (pT) auf das Überleben der Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom

#### 4.2.11 Einflussgrößen auf das Überleben

Ziel dieses Abschnittes ist, mögliche Einflussgrößen für die tumorbedingte Letalität herauszuarbeiten und damit prognostische Faktoren zu definieren. Als statistische Hilfsmittel fungierten hierbei Kaplan-Meier-Überlebenskurven und Signifikanztests nach *Log rank*, *Breslow* und *Tarone-Ware*. Auf eine multivariate Analyse musste auf Grund der grossen Anzahl der zensierten Fälle verzichtet werden.

##### **Einflüsse der Faktoren Anamnese, Geschlecht und Alter**

Bei den aus der Anamnese erhobenen Daten zeigte nur der Parameter **Symptomatik** einen Einfluss auf das Überleben. Patienten, deren Beschwerden unter der Rubrik *starke Symptomatik* zusammenzufassen waren, verstarben häufiger als Patienten mit geringeren Beschwerden (Log Rank  $p= 0,0046$ ,

Tabelle 4.10: 1 Jahr, 5-, 10 Jahre Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit vom T-Stadium (UICC)

	t (M)	Überleben	unteres Konf.-Inter.	oberes Konf.-Inter.
T1	12	1	1	1
	60	1	1	1
	120	0.94	0.81	1
T2	12	1	1	1
	60	1	1	1
	120	0.86	0.69	1
T3	12	0.66	0.13	1
	60	0.66	0.13	1
	120	0.66	0.13	1
T4	12	0.9	0.71	1
	60	0.12	0.00	0.37
	120	0.12	0.00	0.37

Überleben in Monaten, oberes und unteres Konfidenzintervall 95%

Tabelle 4.11: 1 Jahr, 5-, 10 Jahre Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit von Fernmetastasen M0/M1

	t (M)	Überleben	unteres Konf.-Inter.	oberes Konf.-Inter.
M0	12	0.98	0.93	1
	60	0.08	0.93	1
	120	0.90	0.79	1
M1	12	0.89	0.68	1
	60	0.22	0.00	0.49
	120	0.22	0.00	0.49

Überleben in Monaten, unteres und oberes Konfidenzintervall 95%

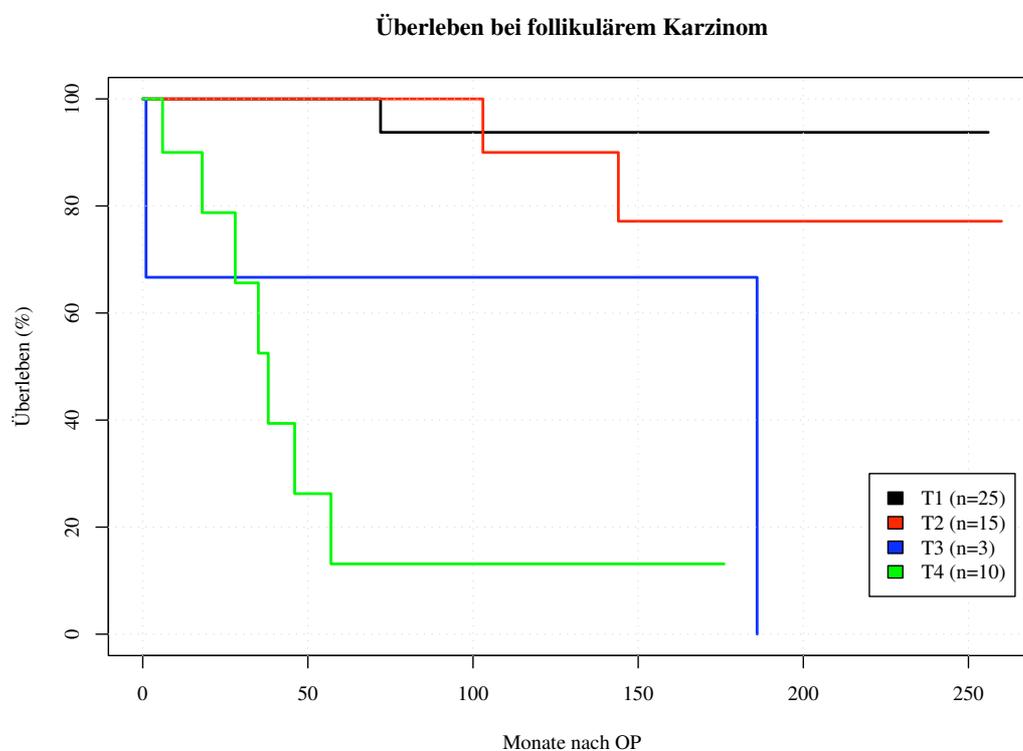


Abbildung 4.8: Einfluss der Tumorstadieneinteilung nach UICC bei Diagnosestellung auf das Überleben der Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom

Breslow  $p= 0,0066$ , Tarone Ware  $p= 0,0050$ ).

Keine singuläre Einflussgrösse war nach statistischer Prüfung jedoch das **Alter** der Patienten, eingeteilt in jünger als 45 und 45 und mehr Jahre (Log Rank  $p= 0,0755$ , Breslow  $p= 0,0634$ , Tarone-Ware  $p= 0,0667$ ). Es zeigte sich lediglich eine Tendenz, dass ältere Patienten eine höhere tumorbedingte Sterblichkeit aufwiesen. Dies hat aber, ebenso wie das **Geschlecht**, (Log Rank  $p= 0,19$ , Breslow  $p= 0,1517$ , Tarone-Ware  $p= 0,1628$ ) keine statistische Signifikanz.

### Einflüsse der TNM- und Tumorstadieneinteilung

Die Grösse des Tumors (pT) bei Diagnosestellung hatte bei den Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom einen statistisch signifikanten Einfluss

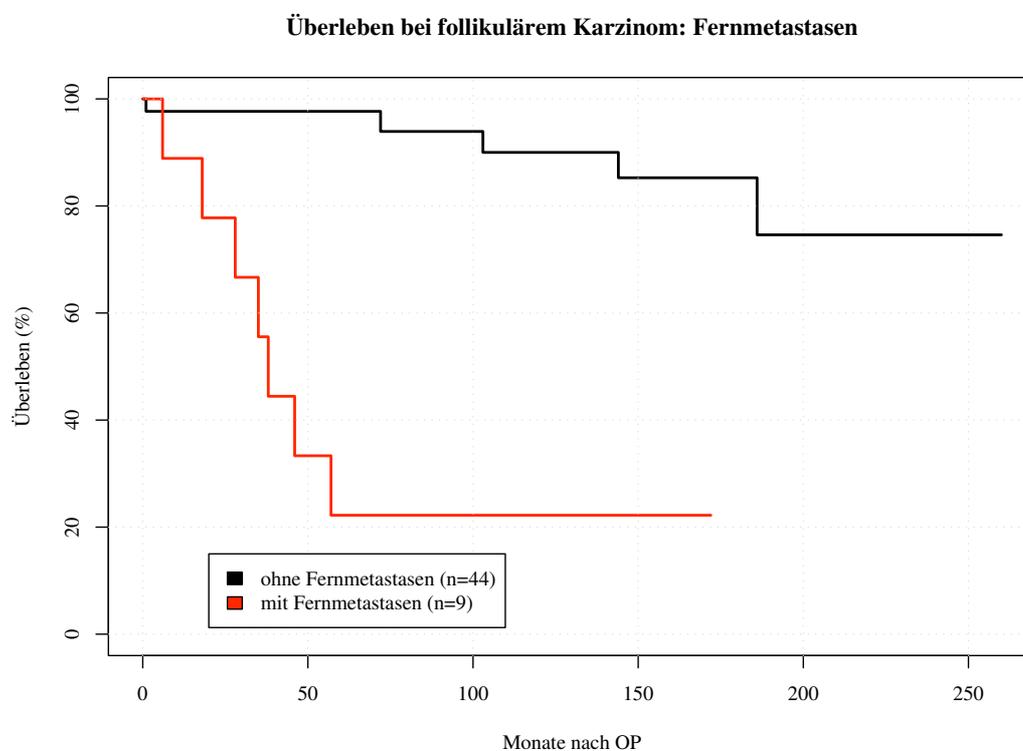


Abbildung 4.9: Einfluss von Fernmetastasen bei Diagnosestellung auf das Überleben der Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom

auf das Überleben (Log Rank  $p= 0,0163$ , Breslow  $p= 0,0395$ , Tarone-Ware  $p= 0,0246$ ).

Im Gegensatz dazu war das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (**N1**) statistisch nicht als Einflussgrösse zu werten (Log Rank  $p= 0,5239$ , Breslow  $p= 0,5368$ , Tarone-Ware  $p= 0,5274$ ).

Waren bei Diagnosestellung Fernmetastasen vorhanden (**M1**), verringerte dies deutlich die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit, wie in der Kaplan-Meier-Überlebenskurve, Abbildung 4.9, dargestellt ist (Log Rank, Breslow, Tarone-Ware  $p= 0,001$ ). Die Einteilung in die Tumorstadien 1-4 der UICC zeigte wie erwartet einen statistisch hochsignifikanten (Log Rank, Breslow, Tarone-Ware  $p= 0,001$ ) Einfluss auf das Überleben (Abbildung 4.8).

Tabelle 4.12: Statistische Tests und Signifikanz auf das Überleben der Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom im Überblick

Test	Long Rank	Breslow	Tarone Ware
Symptomatik	$p= 0,0046$	$p= 0,0066$	$p= 0,0050$
Alter	$p= 0,0755$	$p= 0,0634$	$p= 0,0667$
Geschlecht	$p= 0,19$	$p= 0,1517$	$p= 0,1628$ )
pT	$p= 0,0163$	$p= 0,0395$	$p= 0,0246$
pN	$p= 0,5239$	$p= 0,5368$	$p= 0,5274$
pM	$p= 0,001$	$p= 0,001$	$p= 0,001$
T-Stadium UICC	$p= 0,001$	$p= 0,001$	$p= 0,001$

### Einfluss der Operationsart auf das Überleben

Alle angewandten Operationsverfahren statistisch miteinander zu vergleichen wäre schon allein auf Grund der teilweise geringen Anzahl von z.B. Hemithyreoidectomien und der erhöhten Sterberate von Palliativeingriffen nicht aussagekräftig. Hier erfolgte aus diesem Grund ein statistischer Vergleich zwischen der totalen Thyreoidectomie ohne Lymphadenektomie, mit selektiver Lymphadenektomie oder systematischer Lymphadenektomie. Es fand sich keine statistisch aussagekräftige Relevanz für das Überleben in den durchgeführten Tests (Log Rank  $p= 0,0914$ , Breslow  $p= 0,1216$ , Tarone-Ware  $p= 0,1040$ ).

### Einfluss von Tumorrezidiven und Fernmetastasen

Die **Lokalrezidive** konnten nicht mit einer verringerten Überlebenszeit in Verbindung gebracht werden (Log Rank, Breslow, Tarone-Ware  $p= 0,1573$ ). Postoperativ aufgetretene **Fernmetastasen**, also metachrone Filiae, wiesen jedoch ein deutlich verringertes Überleben nach initialer operativer Versorgung auf (Log Rank, Breslow, Tarone-Ware  $p= 0,001$ ).

Die unterschiedlichen Einflussgrößen auf das Überleben und deren statistische Signifikanzen sind in Tabelle 4.12 zusammengefasst.

## 4.3 Papilläre Karzinome

Papilläre Schilddrüsenmalignome gehören wie die follikulären zu den differenzierten Karzinomen. Sie repräsentieren mit 133 Patienten im Untersuchungszeitraum die grösste Gruppe der behandelten Patienten. Papilläre Schilddrüsenkarzinome treten in einem hohen Prozentsatz multizentrisch auf. Häufig ist ein positiver Lymphknotenstatus zu verzeichnen [44].

### 4.3.1 Alters-und Geschlechterverteilung

Patienten mit der Diagnose einer papillären malignen Neoplasie waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Mittel 50,5 Jahre alt (Min. 10, Max. 84, Standardabweichung 17,3 Jahre). In der Gruppe befanden sich 103 Frauen und 30 Männer. Dies entspricht einem Verhältnis von 3,05:1. Männer waren im Durchschnitt etwas jünger als Frauen, dies jedoch ohne statistische Signifikanz.

### 4.3.2 Präoperative Diagnostik

Innerhalb der Patientengruppe wurde, wie auch schon bei den follikulären Karzinomen, bei der Mehrzahl der Patienten die Verdachtsdiagnose Karzinom gestellt. Bei 27 Patienten (21%) wurde präoperativ von einer Struma nodosa, bei 7 Patienten (5,3%) von einem autonomen Adenom ausgegangen. In 10 Fällen (7,4%) erfolgte keine Dokumentation der Verdachtsdiagnose.

#### Szintigraphie

Diese Untersuchung wurde zur präoperativen Diagnostik bei 104 Patienten (80%) mit papillärem Schilddrüsenkarzinom durchgeführt. Bereiche der Minderaufnahme innerhalb des Schilddrüsenorgans im Sinne eines "kalten Knotens" zeigten 85 der untersuchten Patienten (82%). In 8 Fällen wurde eine regelrechte, homogene Aufnahme beschrieben und bei 9 Patienten ein autonomes Areal erfasst.

#### Sonographie

Bei mehr als der Hälfte (76 Patienten) der Patienten wurden sonographische Untersuchungen dokumentiert. Die meisten Knoten wurden als echoarm beschrieben, wie auch der Abbildung 4.10 zu entnehmen ist.

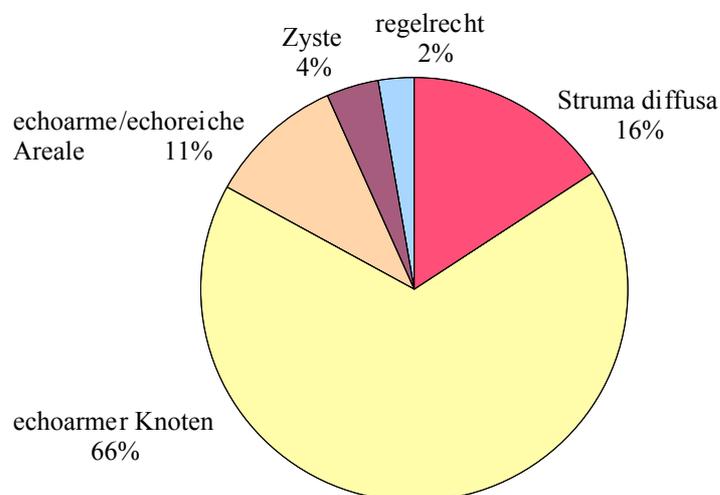


Abbildung 4.10: Ergebnisse der sonographischen Untersuchung bei papillärem Schilddrüsenkarzinom

### Computertomographie und Röntgenthorax

Die computertomographische Untersuchung gehörte nicht zur Routinediagnostik und wurde bei nur 14 Patienten (10%) durchgeführt. Eindeutiger Malignitätsverdacht bestand bei 8 Patienten. Pulmonale Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Schilddrüsenkarzinom fanden sich durch konventionelle Röntgenaufnahme der Lunge bei vier Patienten.

### Zytologie

Die Ergebnisse der zytologischen Begutachtung des Aspirates von Feinnadelpunktionen sind der Abbildung 4.11 zu entnehmen. Zwölf Prozent der Untersuchungen ergaben falsch negative Ergebnisse.

### Laborbefunde und Tumormarker

Auch bei den Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom wurde die *Stoffwechsellage* untersucht. Dabei ergab sich folgendes Bild: 96 Patienten (72%) zeigten eine normale Stoffwechsellage, eine *Hyperthyreose* konnte bei 13 Patienten (10%), eine *Hypothyreose* bei vier Patienten (3%) diagnostiziert werden. In 20 Fällen (15%) wurden keine Werte dokumentiert.

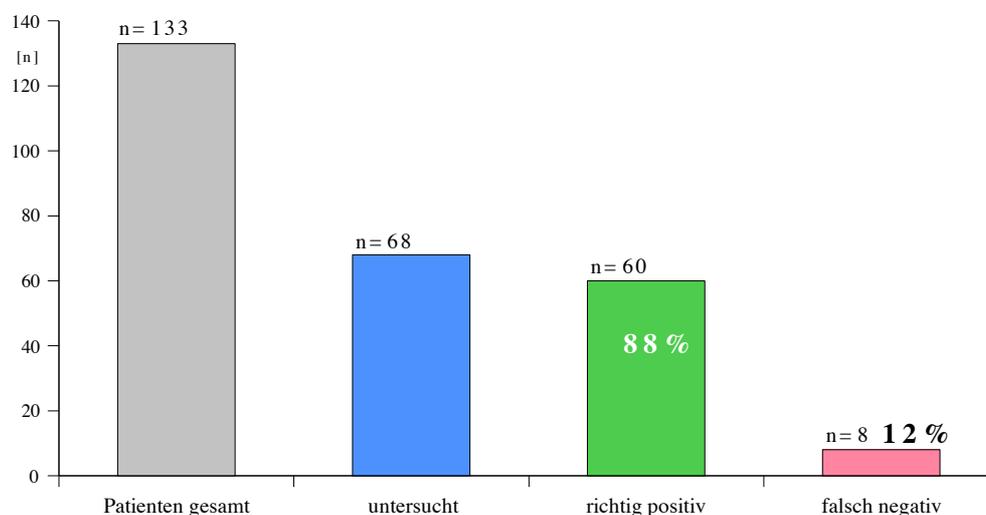


Abbildung 4.11: Zytologische Befundung des Punktionsaspirats bei papillärem Schilddrüsenkarzinom

Der Tumormarker *Thyreoglobulin* wurde bei 22 Patienten präoperativ erhoben. Vier Patienten wiesen einen unauffälligen Thyreoglobulinwert auf. Bei 18 Patienten, das entspricht 81% der untersuchten Fälle, waren die Werte erhöht.

### 4.3.3 Tumorpräsentation bei Diagnosestellung

Papilläre Schilddrüsenkarzinome zeichnen sich durch eine relativ grosse Anzahl organüberschreitender Tumoren und das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen aus. Bei 22 Prozent der Patienten, unabhängig vom Alter, überschritt der Tumor die Organgrenzen (pT4).

Unterschiede hinsichtlich der Grösse der Tumoren bei Diagnosestellung zwischen den jüngeren (<45 Jahre) und älteren Patienten ( $\geq 45$  Jahre) gab es hierbei nicht. Die Altersgruppen präsentieren sich annähernd homogen.

Ein positiver Lymphknotenstatus war im Gegensatz zu der Gruppe der follikulären Karzinome verhältnismässig häufig anzutreffen. Bei 17 Patienten (33%) der jüngeren und 23 der älteren (28%) Altersgruppe wurden bei Diagnosestellung Lymphknotenmetastasen nachgewiesen.

Fernmetastasen wurden bei keinem der jüngeren Patienten diagnostiziert. Die Einteilung in Tumorstadien nach der UICC zeigte jedoch deutliche Un-

Tabelle 4.13: TNM- Einteilung bei papillärem Schilddrüsenkarzinom aufgeteilt nach Altersgruppen

Alter (J)	<i>n</i>	pT1	pT2	pT3	pT4	Nx	pN0	pN1	M0	M1
< 45	52	9	24	8	11	6	29	17	52	0
≥ 45	81	24	29	10	18	4	54	23	71	10
Gesamt	133	33	53	18	29	10	83	40	123	10

Tabelle 4.14: Prozentualer Anteil der Tumorgrößen, Lymphknoten- und Fernmetastasen in der Gruppe der papillären Schilddrüsenkarzinome

Alter (Jahre)	pT1	pT2	pT3	pT4	pN1	M1
< 45	17	46	15	21	33	0
≥ 45	29	35	13	22	28	12
Gesamt	25	40	13	22	30	9

Tabelle 4.15: Tumorstadieneinteilung der 133 Patienten entsprechend UICC [9]

Alter (Jahre)	<i>n</i>	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3	Stadium 4
<45	52	52 (100%)	0	0	0
≥45	81	18(22%)	30(37%)	8(10%)	25(31%)

terschiede zwischen diesen beiden Altersgruppen. Alle jüngeren Patienten konnten dem Tumorstadium 1 zugerechnet werden. Bei den älteren Patienten waren dies jedoch nur 18 (22%).

#### 4.3.4 Operationsmethoden

Die Thyreoidektomie ist das mit 84 Prozent (113 Patienten) am häufigsten angewandte Operationsverfahren. Bei den Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom wurde die Thyreoidektomie häufiger (n=29; 22%) um eine systematische LAD erweitert als in der Gruppe der follikulären Karzinome. Ausschlaggebend für die Wahl dieser Operationsmethode waren zum einen die Grösse und das Ausmass des Tumors, zum anderen das Tumorstadium. Eine systematische LAD wurde vor allem bei organüberschreitendem Tumorstadium (18% pT4), Lymphknotenmetastasen (70% pN1) und Fernmetastasen (42% M1) durchgeführt.

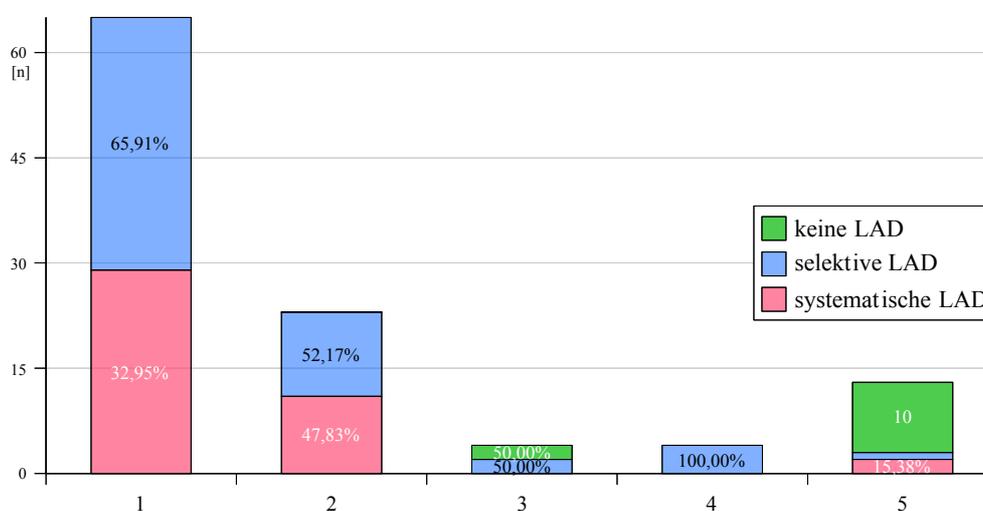
Weniger radikale Operationsmethoden, wie die *Hemithyreoidektomie mit subtotaler Resektion der Gegenseite*, *subtotal beidseits* und *Near total beidseits*, fanden sich ausschliesslich bei kleinen Tumoren (T1) und Mikrokarzinomen (10 Patienten, 13%), die häufiger erst in der endgültigen Befundung diagnostiziert wurden. Diese Gruppe umfasst auch die Patienten ohne sicheren Lymphknotenstatus (pNx). Lymphknotenmetastasen wurden in dieser Gruppe nicht gefunden.

Die Verteilung der Operationen und der dabei durchgeführten Lymphadenektomien werden in der Abbildung 4.12 dargestellt.

Die Lymphadenektomie hat bei einem primär lymphogen metastasierenden Tumor eine grössere Bedeutung als beim follikulären Schilddrüsenkarzinom. Bei 92,3 Prozent der operierten Patienten wurden Lymphknoten entnommen, bei 30 Prozent eine systematische Lymphadenektomie durchgeführt. In der Tabelle 4.3.4 wird das Patientengut in Bezug auf die klinische Manifestation des Tumors, Tumorgösse, Lymphknoten- und Fernmetastasen, Tumorrezidiv, tumorbedingtes Versterben der Patienten und der durchgeführten Lymphadenektomie beschrieben.

Die selektive Lymphadenektomie war die am häufigsten durchgeführte Lymphadenektomie. Das Patientengut unterschied sich in den beschriebenen Kriterien wenig von dem der Gruppe der systematischen Lymphadenektomien. Auch der prozentuale Anteil der Rezidive und des tumorbedingten Versterbens war annähernd gleich.

In der Gruppe ohne Lymphknotenentfernung fanden sich vor allem Patienten ohne Fernmetastasen mit Tumoren der Tumorgösse pT1 und pT2. Tumorrezidive und tumorbedingtes Versterben waren deutlich geringer.



1=Thyreoidektomie 2=zweizeitige Thyreoidektomie 3=Hemithyreoidektomie  
4=Rezidiv 5=sonstiges

Abbildung 4.12: Verteilung der unterschiedlichen Operationsmethoden und Lymphadenektomien bei Diagnose papilläres Schilddrüsenkarzinom

### 4.3.5 Adjuvante Therapie

#### Postoperative ablative Radiojodtherapie

Eine ablative Radiojodtherapie wurde bei nahezu allen Patienten mit Thyreoidektomie, Near total Resektion beidseits und Rezidivoperationen durchgeführt (98%). Bei Hemithyreoidektomien mit oder ohne subtotaler Resektion der Gegenseite sowie bei der subtotalen Resektion beidseits erfolgte keine Radiojodtherapie.

#### Perkutane Radiatio

Exakt 19 Patienten (14%) mit papillärem Schilddrüsenkarzinom unterzogen sich dieser Therapie. Das waren deutlich mehr als in der Gruppe der follikulären Schilddrüsenkarzinome. Lymphknoten- oder Fernmetastasen lagen bei 14 der mit dieser Therapieform behandelten Patienten (75%) vor.

Die perkutane Radiatio wurde vor allem in den 80er Jahren vermehrt als Therapieform genutzt. In den letzten 10 Jahren, also von 1990 bis Ende 1999,

Tabelle 4.16: Einfluss der Lymphadenektomie auf Tumorrezidiv, Fernmetastasen und Operationskomplikationen im Verhältniss zum pT-Stadium (in Prozent) bei papillären Schilddrüsenkarzinomen (LAD 1=systematische, LAD 2= selektive und LAD 3=keine Lymphadenektomie)

	pT	pN1	M1	P-t	P-p	H-t	H-p	R	F-M	Tod
<b>LAD 1</b> 30%	T1 20	4	1,5	1,5	∅	0,8		1,5	1,5	1,5
	T2 42	4,5	0,8	0,8	∅	3	0,8	2	1,5	∅
	T3 7,5	2	0,8	∅	∅	0,8	∅	∅	∅	0,8
	T4 30	6	1,5	4	5,8	4	∅	3	∅	3
<b>LAD 2</b> 62,5%	T1 20	0,8	∅	1,5	∅	1,5	∅	∅	∅	0,8
	T2 41	3	6	1,5	∅	8	∅	0,8	∅	0,8
	T3 18	3	0,8	∅	∅	2	1,5	3	1,5	4
	T4 20	6	2	1,5	0,8	2	∅	3	∅	4
<b>LAD 3</b> 7,5%	T1 80	∅	∅	0,8	∅	1,5	∅	∅	∅	∅
	T2 20	∅	∅	∅	∅	0,8	∅	∅	∅	∅
	T3 ∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅
	T4 ∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅

P-t=Recurrensparese transient, P-p=Recurrensparese permanent,  
H-t=Hypokalziämie transient, H-p=Hypokalziämie permanent,  
R=Lokalrezidiv, F-M=metachrone Filiae

erfolgte eine radioaktive Bestrahlung nur in 5 Fällen. Meist handelte es sich dabei um Rezidiv- oder Palliativeingriffe.

### **Chemotherapie**

Es erfolgte in keinem Fall eine Chemotherapie.

## **4.3.6 Operationskomplikationen**

### **Rekurrensparesen**

Eine intraoperative Schädigung des N. recurrens und daraus resultierende Parese der Stimmlippen wurde in 15 Fällen beobachtet. Zu einer beidseitigen Rekurrensparese kam es postoperativ nicht. In nur 2 Fällen bildeten sich die Symptome, im Sinne einer permanenten Parese, nicht zurück. Einer dieser beiden Patienten unterzog sich einem Palliativeingriff und verstarb 6 Jahre nach der Operation an den Folgen seines Tumorleidens. Daraus resultierte eine Pareserate in Bezug auf alle Operationsformen von *10 Prozent transiente* und *1,5 Prozent permanente Parese*.

Tabelle 4.3.4 beschreibt die postoperativ erhobenen Rekurrensparesen im Verhältnis zur Tumorgrosse und in Zusammenhang mit der Lymphadenektomie. Es zeigt sich, dass über 50 Prozen aller transienten Nervenschädigungen bei Thyreoidektomie mit systematischer LAD auftraten (8/15 Patienten). Bei knapp 20 Prozent (8 von 40) der Patienten, der sich dieser Therapieform unterzog, wurde postopertiv eine einseitige, transiente Bewegungseinschränkung der Stimmlippe diagnostiziert. Im direkten Vergleich mit der Gruppe der Patienten mit Thyreoidektomie ohne systematische LAD ist dieser Unterschied deutlich und statistisch signifikant ( $p=0,025$ ). Nur bei 5 Prozent der Patienten nach einer Thyreoidektomie ohne systematische LAD wurde postoperativ eine Nervenschädigung dokumentiert.

Die Tumorgrosse hatte bei dem untersuchten Patientengut rein deskriptiv wenig Einfluss auf intraoperative Rekurrensschädigungen. Die Fälle sind sowohl im Bereich von pT1 als auch pT4 zu verzeichnen. Die geringe Fallzahl erlaubt hierbei keine aussagekräftige statistische Berechnung.

### **Hypokalzämie**

Eine *transiente Hypokalzämie* wurde bei 31 Patienten (23%), eine *permanente Hypokalzämie* bei zwei Patienten (1,5%) beschrieben.

Tabelle 4.17: Postoperative Komplikationsrate bei papillärem Schilddrüsenkarzinom

Komplikation	Anzahl	%
transiente Rekurrensparese (einseitig)	14	10%
permanente Rekurrensparese (einseitig)	2	1,5%
Rekurrensparese beidseits	keine	
transiente Hypokalzämie	31	23%
permanente Hypokalzämie	2	1,5%
Wundinfektion	1	0,75%
Nachblutung	1	0,75%

Tabelle 4.3.4 beschreibt ebenso, dass im untersuchten Patientengut die Tumorgrosse nicht als Risikofaktor für eine transiente oder permanente Hypokalzämie zu werten ist.

Betrachtet man hingegen die Durchführung und das Ausmass einer Lymphadenektomie, zeigt sich, dass von 41 Patienten mit systematischer LAD bei 13 (31,5%) eine postoperative Hypokalzämie nachzuweisen war. Nach Thyreoidektomie ohne systematischer LAD hatten 6 (20%) von 30 Patienten erniedrigte Kalziumwerte. Eine statistische Signifikanz ergibt sich daraus jedoch nicht ( $p= 0,56$ ).

### **Wundinfektion**

Nur in einem Fall kam es zu einer Wundinfektion nach Thyreoidektomie (0,75%).

### **Nachblutung**

Bei einem weiteren Patienten kam es zu einer Nachblutung nach Thyreoidektomie (0,75%).

Tabelle 4.17 fasst noch einmal alle operationsbedingten Komplikationen für die Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom zusammen.

## **4.3.7 „follow up“Ergebnisse**

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit lag im Mittel bei 99 Monaten (Median 86, Min. 6, Max. 263 Monate). Veranschaulicht wird dies durch die Abbildung 4.13.

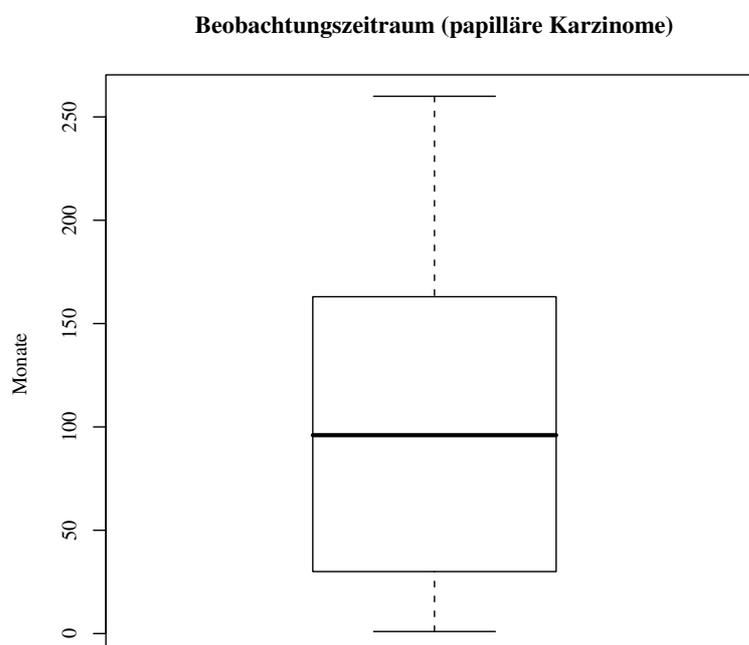
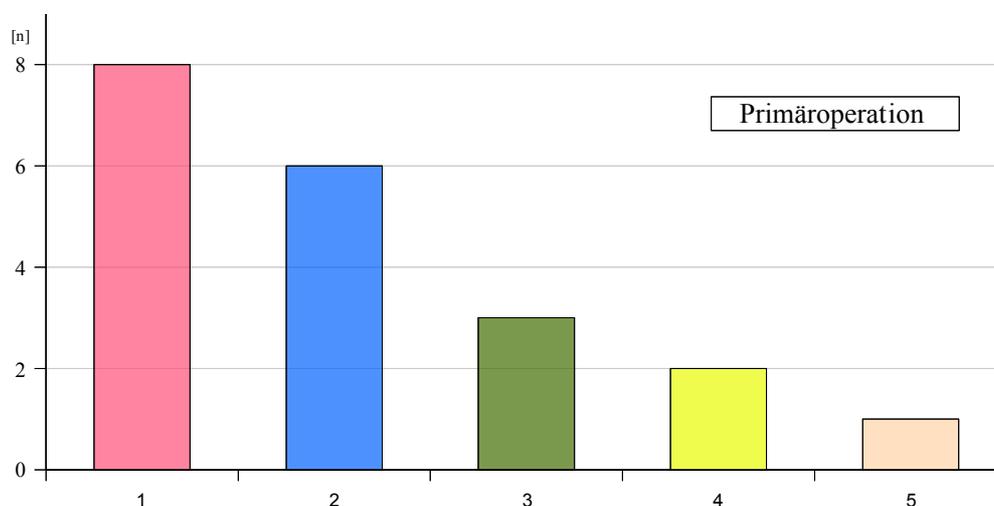


Abbildung 4.13: Postoperative Beobachtungszeit bei papillärem Schilddrüsenkarzinom

### **Tumorrezidive**

An einem lokoregionären Tumorrezidiv erkrankten aus der Gruppe der papillären Karzinome 20 Patienten (15%) und damit doppelt so viele wie bei den Patienten mit follikulärem Karzinom. Auch bei den hier erfassten Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom gab es Patienten, welche primär in einem anderen Krankenhaus operiert und erst im Rahmen einer Rezidives an der Chirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums behandelt wurden. Deren Anzahl ist mit zwei Patienten (10%) deutlich geringer.

Abbildung 4.14 beschreibt die dem lokoregionären Rezidiv vorhergegangene Operationsform. Dabei überwog die Gruppe der Patienten mit Thyroidektomie mit systematischer LAD als Erstoperation. Eine statistische Signifikanz liess sich daraus jedoch nicht errechnen. Ebenso konnte kein Einfluss einer LAD auf das Rezidivrisiko nachgewiesen werden ( $p=0,195$ ). Die Tumorgrosse hingegen ( $p=0,007$ ) und ein positiver Lymphknotenstatus ( $p=0,001$ ) zeigen



1=Thyreoidektomie mit systematischer LAD 2=Thyreoidektomie ohne systemische LAD 3=zweizeitige Thyreoidektomie 4= Rezidivoperation 5=Palliativoperation

Abbildung 4.14: Charakterisierung der Erstoperationen der Patienten mit lokoregionärem Tumorrezidiv in der Verlaufskontrolle bei papillärem Schilddrüsenkarzinom

eine deutliche statistische Signifikanz in Bezug auf das Risiko an einem lokoregionären Rezidiv zu erkranken.

Patienten, die an einem lokoregionären Rezidiv erkrankten, liessen sich also durch ein bereits fortgeschrittenes Tumorstadium und ein organüberschreitendes Tumorstadium mit positivem Lymphknotenstatus charakterisieren. Nur in einem Fall erkrankte eine Patientin an einem Tumorrezidiv, welche bei Diagnosestellung einen M1-Status aufwies.

Aus der Tabelle 4.18 ist die genaue Spezifizierung der lokoregionären Tumorrezidive zu entnehmen. Bei immerhin 6 Patienten (30% der Patienten mit Rezidiv) entwickelte sich nach primär chirurgischer Tumorentfernung, anschliessender ablativer Radiojodtherapie und nachfolgender chirurgischer und/oder nuklearmedizinischer Rezidivbehandlung mindestens ein weiteres Tumorrezidiv.

Der *Rezidivnachweis* erfolgte durch die Messung von **Thyreoglobulin** im Serum. Die Erhöhung des Wertes  $\geq 10$  ng/l gilt als rezidiv- oder fernmetastasenverdächtig. Desweiteren wurden die **Jod<sup>131</sup>Ganzkörper-Szintigraphie** als nuklearmedizinische Diagnostik sowie schnittbildgebende und konventio-

Tabelle 4.18: Häufigkeiten von Tumorrezidiven bei Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom

Rezidiv	<i>n</i> (%)	Anteil der Rezidive
Kein	113 (85%)	
Einmalig	14 (10,5%)	70%
Zweimalig	4 (3%)	20%
>Zweimalig	2 (1,5%)	10%

Tabelle 4.19: Tumorrezidivnachweis bei papillären Schilddrüsenkarzinomen

Nachweismethode	<i>n</i> (%)	richtig positiv (%) von Unters.	falsch negativ (%) von Unters.
Thyreoglobulin	16 (80%)	12 (75%)	4 (25%)
Jod <sup>131</sup> GK-Scan	17 (85%)	15 (88%)	2 (12%)
Röntgendiagnostik	11 (55%)	9 (82%)	2 (18%)

nelle **Röntgenverfahren** durchgeführt. Die Verteilung der Untersuchungen und die gewonnenen Ergebnisse sind Tabelle 4.19 zu entnehmen. Drei Patienten wiesen zeitgleich zum lokoregionären Rezidiv ebenfalls Fernmetastasen auf.

Die ablative Radiojodtherapie ist die am häufigsten verwendete *Rezidivtherapie* im untersuchten Patientengut. Siebzehn der 20 Patienten (85%) mit lokoregionärem Tumorrezidiv unterzogen sich dieser Therapie, in 7 Fällen in Kombination mit chirurgischer Rezidiventfernung und in zwei Fällen mit externer Radiatio. Die alleinige chirurgische Rezidivtherapie erfolgte bei zwei Patienten (10%) und die singuläre externe Radiatio in einem Fall.

### Fernmetastasen/Metachrone Filiae

Fernmetastasen liessen sich im Beobachtungszeitraum bei 7 Patienten (5,2%) nachweisen, deutlich weniger als bei den Patienten mit follikulärem Karzinom.

Während die Altersverteilung ähnlich derer des Gesamtpatientengutes der an papillärem Schilddrüsenkarzinom erkrankten Patienten ist (im Mittel 50,5-Min.10- Max. 83 Jahre), waren bei den Patienten mit Fernmetastasenentwicklung mehr Männer vertreten (2 Frauen, 4 Männer, 1 weibliches Kind

Tabelle 4.20: Fernmetastasenlokalisierung bei papillärem Schilddrüsenkarzinom

Lokalisation	<i>n</i> (%)
Lunge	3 (42%)
Lymphknoten	2 (29%)
Skelett	1 (14,5%)
Skelett und Lymphknoten	1 (14,5%)

Tabelle 4.21: Verfahren zum Fernmetastasennachweis bei papillären Schilddrüsenkarzinomen

Nachweismethode	<i>n</i> (%)	richtig positiv (%) von Unters.	falsch negativ (%) von Unters.
Röntgendiagnostik	7 (100%)	7 (100%)	0
Thyreoglobulin	6 (86%)	5 (83%)	1 (14%)
Jod <sup>131</sup> GK-Scan	5 (71%)	3 (60%)	2 (40%)

mit 10 Jahren). Lymphknotenmetastasen traten bei mehr als der Hälfte der beschriebenen Patienten überproportional auf.

Die *Lokalisation der Fernmetastasen* war sehr variabel. Die Lunge war mit 42 Prozent die häufigste beschriebene Lokalisation. Die umfassende Darstellung der Lokalisationen ist Tabelle 4.20 zu entnehmen. Wie bei den lokoregionären Tumorrezidiven erfolgte der *Fernmetastasennachweis* durch unterschiedliche diagnostische Verfahren, die Tabelle 4.21 zu entnehmen sind. Die konventionelle und schnittbildgebende Röntgendiagnostik zeigte eine hohe Metastasenerkennungsrate. Eine Thyreoglobulinerhöhung war ebenfalls ein guter Indikator für metastatisches Schilddrüsenkarzinomgewebe. Wie auch schon bei den lokoregionären Rezidiven war das Vorhandensein von Metastasen nicht zwingend an eine Erhöhung von Thyreoglobulin im Serum gekoppelt.

Die *Therapie der Fernmetastasen* ähnelte der Rezidivtherapie. Dies ist nicht sonderlich verwunderlich, da es sich um tumorbiologisch vergleichbares Gewebe handelt und damit auch Stoffwechsel und Sensibilität auf radioaktive Strahlung identisch sind [95], wie in Tabelle 4.22 sichtbar wird.

Ähnlichkeiten mit den lokoregionären Rezidiven liessen sich auch bei der *Primärtherapie der Tumoren* finden. Auch bei der Gruppe der Patienten,

welche im Beobachtungszeitraum Fernmetastasen entwickelten, waren jene, die sich primär einer Thyreoidektomie mit systematischer LAD unterzogen hatten, überproportional vertreten (5 ((71%)) von 7 Patienten  $p=0,034$ ). Es wird deutlich, dass auch bei den Patienten mit Fernmetastasenentwicklung ein Zusammenhang zwischen der Schwere der Erkrankung und der gewählten Operationsform bestand. Bei drei der 5 Patienten wurden bei der Diagnostikstellung eines Schilddrüsenkarzinoms Lymphknoten-oder Fernmetastasen beschrieben ( $p=0,04-0,01$ ). Auch bei Patienten, bei denen bei der Erstoperation eine systematische *Lymphadenektomie* durchgeführt worden war, liessen sich häufiger Fernmetastasen beschreiben ( $p=0,034$ ).

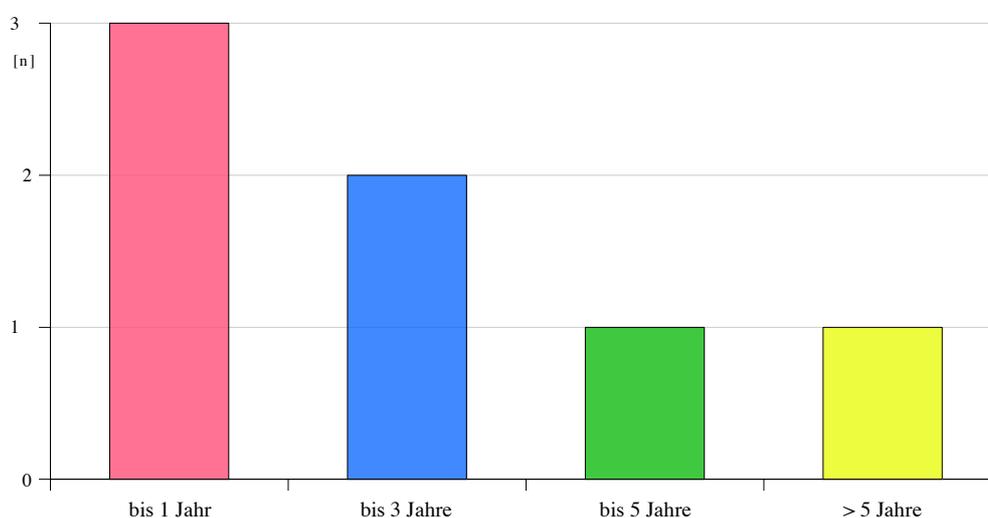


Abbildung 4.15: Zeitpunkt der postoperativen Diagnose metachroner Filiae bei papillärem Schilddrüsenkarzinom

Den *Zeitpunkt des Auftretens von Fernmetastasen* bei papillärem Schilddrüsenkarzinom veranschaulicht Abbildung 4.15. Der Vergleich mit den follikulären Karzinomen lässt den Schluss zu, dass, wenn papilläre Schilddrüsenkarzinome Fernmetastasen entwickeln, diese zu einem früheren Zeitpunkt entstehen oder früher erkannt werden. Eine Fernmetastasenentwicklung nach einem Zeitintervall von über 6 Jahren trat in diesem Patientengut nicht auf.

### Anzahl der verstorbenen Patienten

Während des Beobachtungszeitraumes verstarben 17 (12,7%) der 133 Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom, vier Patienten an nicht tumor-

Tabelle 4.22: Fernmetastasentherapie bei papillärem Schilddrüsenkarzinom

Therapie	<i>n</i> (%)
Radiojodtherapie	4 (57%)
Chirurgische und Radiojodtherapie	2 (29%)
Externe Radiatio	1 (14%)

bedingten Begleiterkrankungen. Daraus ergibt sich eine kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit von 87 Prozent. Die Patienten verstarben in einem Zeitraum zwischen 6 und 100 Monaten nach dem operativen Eingriff.

Folgende Faktoren charakterisierten die Gruppe der verstorbenen Patienten:

1. Geschlecht  
Nahezu die Hälfte der verstorbenen Patienten (6 von 13) waren Männer.
2. Tumorgrösse  
Bei der Hälfte der Patienten wurde bei Diagnosestellung ein Tumor mit der Tumorgrösse T4 beschrieben. Andererseits wurde bei drei Patienten (23%) nur eine Tumorgrösse T1 festgestellt.
3. Fernmetastasen  
Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Schilddrüsenkarzinom wurden bei 6 Patienten synchrone Filiae diagnostiziert. Dies entsprach einem Anteil von 46 Prozent der im Verlauf an den Folgen der Erkrankung verstorbenen Patienten und war damit niedriger als bei den follikulären Karzinomen.
4. Tumorstadium (UICC)  
Beinahe alle verstorbenen Patienten, 11 von 13 (85%), mussten zum Diagnosezeitpunkt dem Stadium 4 zugeordnet werden. Die Einteilung der verstorbenen Patienten nach Tumorstadien (UICC) bei Diagnosestellung ist Tabelle 4.23 zu entnehmen.

#### 4.3.8 Einflussgrössen auf das Überleben

Die das Überleben beeinflussenden Grössen wurden, wie bei den Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom, untersucht und statistisch ausgewertet. Als statistische Hilfsmittel fungierten hierbei Kaplan-Meier-Überlebenskurven und Signifikantstests nach *Log rank*, *Breslow* und *Tarone-Ware*. Dabei

Tabelle 4.23: Tumorstadien der an papillärem Schilddrüsenkarzinom verstorbenen Patienten bei Diagnosestellung (UICC)

Tumorstadium	1	2	3	4
Anzahl (%)	0	2(15%)	0	11(85%)

konnten einige Unterschiede zwischen diesen beiden histologischen Gruppen der differenzierten Schilddrüsenkarzinome nachgewiesen werden.

### Einflüsse der Faktoren Anamnese, Geschlecht und Alter

Die bei der Anamnese erhobenen Befunde zur **Symptomatik** der schilddrüsen-spezifischen Beschwerden waren als eindeutige Einflussgrösse auf das Überleben der Patienten zu werten. Mit anderen Worten: je schwerer die Symptomatik, desto kürzer die kumulative Überlebenschance ( $p=0,024$ ).

Das **Geschlecht** der Patienten zeigte, je nach gewähltem Test, nur einen geringen ( $p=0,048$ -Log Rank) oder gar keinen Einfluss ( $p=0,11$ -Breslow) auf das Überleben der Patienten. Während Breslow vor allem Unterschiede in der anfänglichen Beobachtungszeit beschreibt, untersucht der Log Rank-Test das letzte Drittel des Zeitraumes.

Durch eine der Tumorstadieneinteilung der UICC folgende Einteilung der Patienten in eine Gruppe jünger als 45 Jahre und eine mit 45 und mehr Jahren wurde der Einfluss des **Alters** untersucht. Das Alter der Patienten zeigte einen deutlichen Einfluss auf das Überleben ( $p=0,014$ ), was auch durch die Kaplan Meier Überlebenskurven in Abbildung 4.16 veranschaulicht wird. Herauszuheben ist hierbei, dass in der Gruppe der Patienten jünger als 45 Jahre kein Patient während des Beobachtungszeitraumes verstorben war.

### Einflüsse der TNM- und Tumorstadieneinteilung

Die Grösse des Tumors **pT** ( $p=0,0069$ ), ein positiver Lymphknotenstatus **pN** ( $p=0,0001$ ), sowie das Vorhandensein von synchronen Filiae **M** ( $p=0,0001$ ) waren hochsignifikante Einflussgrössen auf das Überleben der Patienten.

Die **Tumorstadieneinteilung** nach UICC ( $p=0,0001$ ) zeigte ebenso den

Tabelle 4.24: 1Jahr, 5-, 10 Jahre Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit vom T-Stadium (UICC)

	t (M)	Überleben	unteres Konf.-Inter.	oberes Konf.-Inter.
T1	12	1	1	1
	60	1	1	1
	120	1	1	1
T2	12	1	1	1
	60	0.89	0.79	1
	120	0.86	0.69	1
T3	12	1	1	1
	60	0.71	0.38	1
	120	0.71	0.38	1
T4	12	0.91	0.80	1
	60	0.50	0.26	0.75
	120	0.31	0.06	0.58

Überleben in Monaten, unteres und oberes Konfidenzintervall 95 Prozent

Tabelle 4.25: Statistische Tests und Signifikanz bezogen auf das Überleben der Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom

Test	Log Rank	Tarone Ware	Breslow
Symptomatik	$p= 0,0233$	$p= 0,0246$	$p= 0,0223$
Alter	$p= 0,0014$	$p= 0,0020$	$p= 0,0016$
Geschlecht	$p= 0,19$	$p= 0,0070$	$p= 0,0066$
pT	$p= 0,0069$	$p= 0,0070$	$p= 0,0066$
pN	$p= 0,0001$	$p= 0,0001$	$p= 0,0001$
pM	$p= 0,000$	$p= 0,001$	$p= 0,001$
T-Stadium UICC	$p= 0,0001$	$p= 0,0001$	$p= 0,0001$

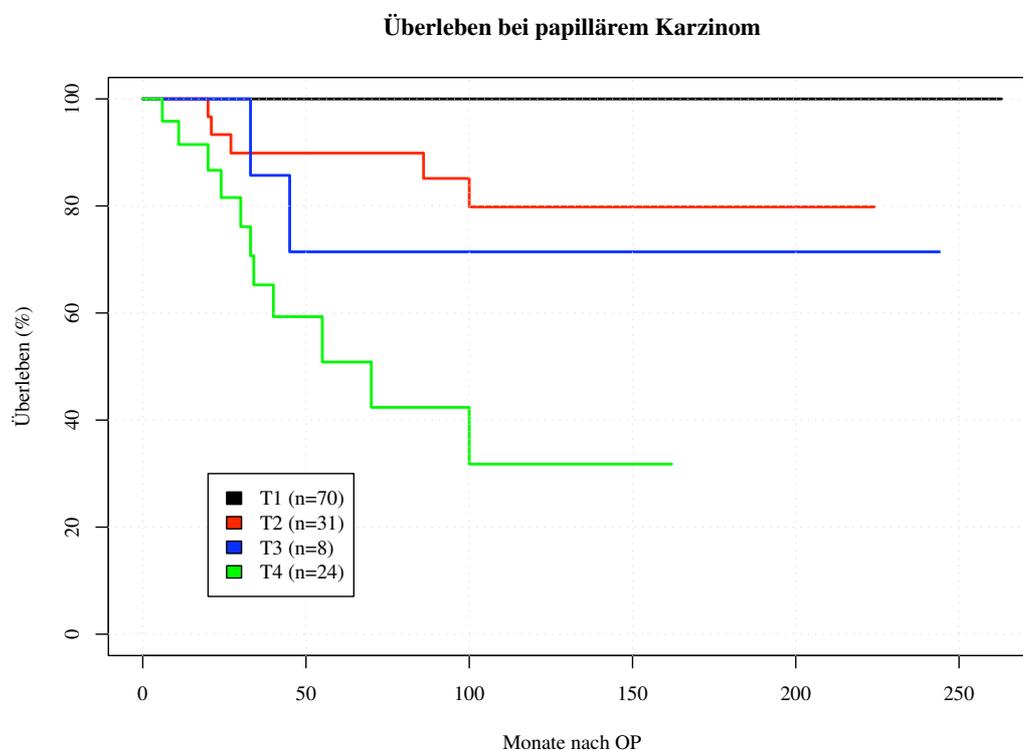


Abbildung 4.16: Überlebensrate in Abhängigkeit vom Tumorstadium nach UICC bei papillärem Schilddrüsenkarzinom

schon erwarteten signifikanten Einfluss auf die kumulative Überlebenszeit, dargestellt in der Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abbildung 4.17.

### 4.3.9 Einfluss der Operationsform auf das Überleben

Wie schon bei den Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom wurde ausschliesslich der Unterschied zwischen Thyreoidektomie mit und ohne systematische LAD untersucht. Statistisch geprüft war der Unterschied nur schwach oder nicht signifikant (Log Rank  $p= 0,042$ , Breslow  $p= 0,058$ , Tarone-Ware  $p= 0,053$ ). Patienten, welche sich einer Thyreoidektomie mit systematischer LAD unterzogen haben, zeigten eine leicht höhere Sterberate. Einen Einfluss der **Lymphadenektomie** und deren Ausmass auf das Überleben der Patienten konnte nicht nachgewiesen werden (Log Rank  $p= 0,347$ , Breslow  $p= 0,462$ , Tarone-Ware  $p= 0,4023$ ).

Tabelle 4.26: 1 Jahre, 5-, 10 Jahre Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom in Abhängigkeit vom pT-Stadium

	t (M)	Überleben	unteres Konf.-Inter.	oberes Konf.-Inter.
pT1	12	0.97	0.90	1
	60	0.91	0.79	1
	120	1	0.67	1
pT2	12	1	1	1
	60	1	1	1
	120	0.90	1	1
pT3	12	1	1	1
	60	0.72	0.51	0.93
	120	0.66	0.45	0.89
pT4	12	0.96	0.82	1
	60	0.69	0.49	0.88
	120	0.63	0.42	0.83

Überleben in Monaten, unteres und oberes Konfidenzintervall 95%

#### 4.3.10 Einfluss von Tumorrezidiven und Fernmetastasen

**Tumorrezidive** ( $p= 0,001$ ) und **Fernmetastasen** ( $p= 0,001$ ) waren als deutliche Einflussgrößen zu werten.

## 4.4 Anaplastische Karzinome

Anaplastische Karzinome zeichnen sich durch ein foudroyantes Wachstum und eine infauste Prognose aus. Eine wirklich kurative Therapie existiert bis heute nicht. Das undifferenzierte, schnelle Tumorwachstum ist häufig mit einer extrem kurzen Überlebenszeit nach Diagnosestellung verbunden.

### 4.4.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Das anaplastische Karzinom tritt gehäuft in der 7. bis 8. Lebensdekade auf. Auch in der hier untersuchten Patientengruppe mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom hatten 14 Patienten (66%) ein Lebensalter von 75 oder mehr

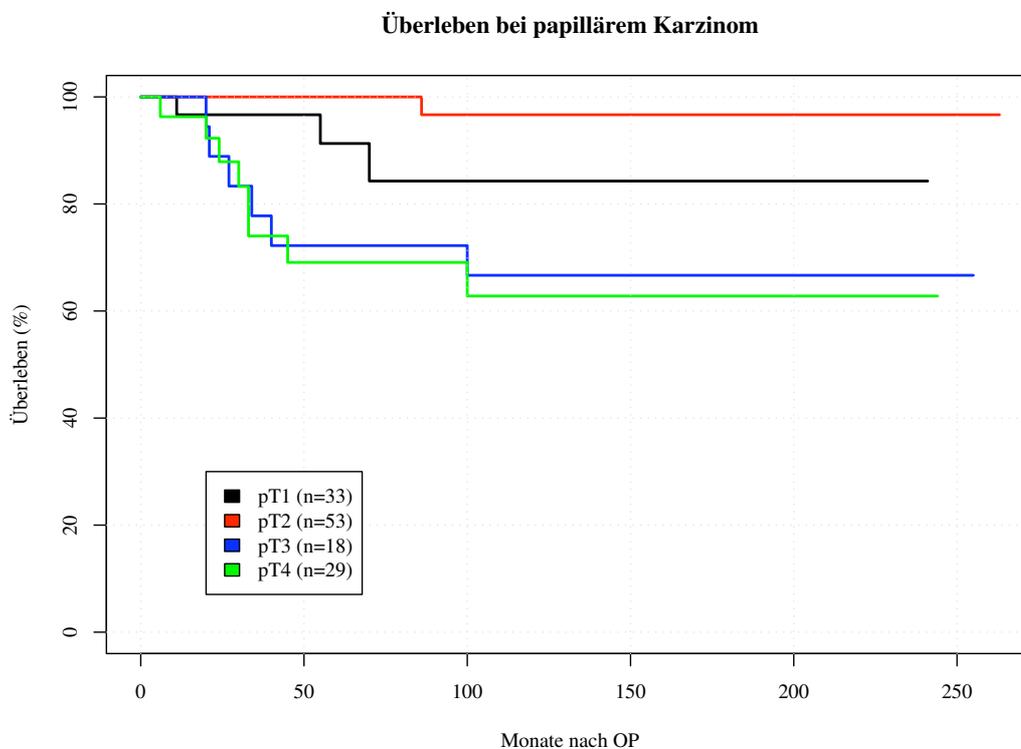


Abbildung 4.17: Einfluss der Tumorgrosse (pT) bei Diagnosestellung auf das Überleben von Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom

Jahren erreicht. Dennoch wiesen vier Patienten (20%) ein Alter zwischen 41 und 61 auf und waren damit deutlich jünger als der Durchschnitt. Im Mittel waren die untersuchten Patienten 69,5 Jahre alt (Median 74, Min. 41, Max. 83 Jahre). Die genaue Altersverteilung lässt sich aus Abbildung 4.18 entnehmen.

#### 4.4.2 Klinische Symptomatik

Die Patienten mit anaplastischem Karzinom waren mehrheitlich klinisch beeinträchtigt. Dies unterschied sie unter anderem auch von den Patienten mit differenzierten Karzinomen. Über eine *starke Symptomatik* klagten 13 Patienten (62%), eine *leichte Symptomatik* wurde bei 5 Patienten bemerkt, nur ein Patient konnte keine Beschwerden feststellen.

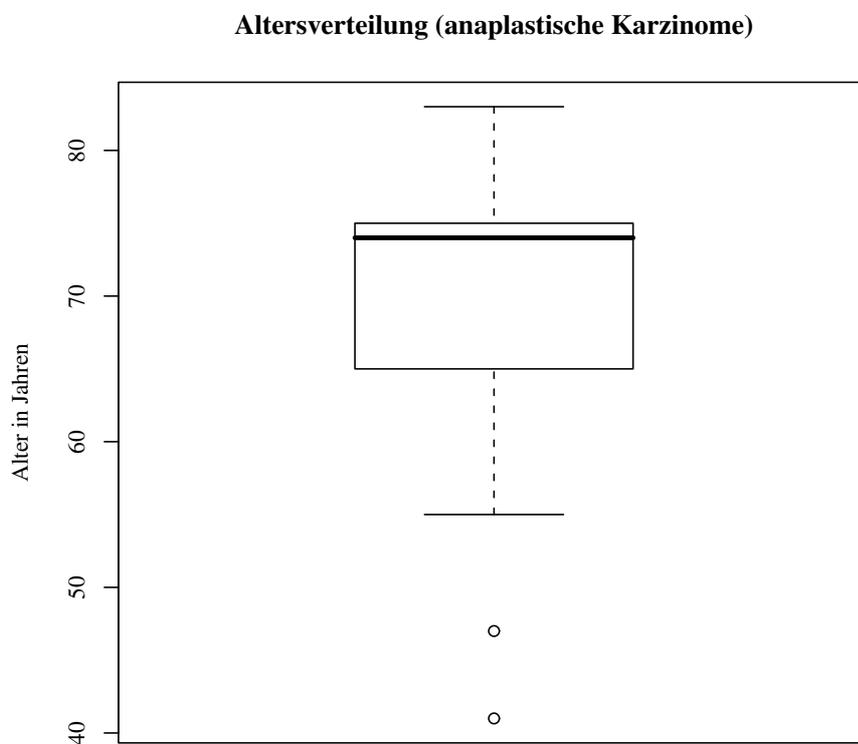


Abbildung 4.18: Altersverteilung der Patienten mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom

### 4.4.3 Präoperative Diagnostik

Anamnese, körperliche Untersuchung und präoperative Diagnostik führten bei nahezu allen Patienten zu der Verdachtsdiagnose Karzinom (90%). Bei nur zwei Patienten wurde präoperativ von einer benignen Hyperplasie der Schilddrüse ausgegangen.

### Szintigraphie

Eine szintigrafische Untersuchung wurde bei 17 Patienten (81%) durchgeführt, bei 16 Patienten (94%) wurde die Diagnose „kalter Knoten“ gestellt. Nur in einem Fall ergab die Untersuchung eine unauffällige Anreicherung in

der Schilddrüse.

### **Sonographie**

Bei der überwiegenden Mehrzahl der untersuchten Patienten (52%) wurde der sonographische Befund als echoarmer Knoten (91%) beschrieben. In einem Fall wurde von einer zystischen Struktur ausgegangen.

### **Computertomographie**

Im Gegensatz zu den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen wurden computertomographische Untersuchungen in dieser Patientengruppe häufiger durchgeführt (9 Patienten, 42%). Ausschlaggebend für die Untersuchung war weniger die Diagnosefindung, als die Lagebestimmung und Darstellung der vom infiltrativen Tumorwachstum beeinträchtigten benachbarten Strukturen eines schon diagnostizierten Malignoms. Eindeutige Malignitätscharakteristika erfüllten 89 Prozent der mittels Computertomographie untersuchten Patienten. In einem Fall (11%) erschien die Raumforderung zumindest suspekt.

### **Zytologie**

Eine Feinnadelpunktion ging bei 13 Patienten (62%) der operativen Therapie voraus, jedoch konnte die sichere Diagnose eines anaplastischen Karzinoms nur bei zwei Patienten (16%) gestellt werden. Bei den verbleibenden 11 Patienten (84%) wurde der Verdacht eines Karzinomes geäußert, eine genaue histologische Zuordnung konnte jedoch nicht erfolgen. In keinem Fall wurde von einer benignen Schilddrüsenhyperplasie ausgegangen.

### **Laborbefunde und Tumormarker**

Bei der Untersuchung der *Stoffwechsellage* im Venenblut zeigten 11 (65%) der untersuchten 17 Patienten normale Werte, 3 (17,5%) erniedrigte und weitere 3 (17,5%) Patienten erhöhte Schilddrüsenhormonspiegel. *Thyreoglobulin* und *Kalzitonin* haben bei den undifferenzierten Karzinomen kaum eine Bedeutung bei Diagnose und Verlauf und wurden nur in Einzelfällen bestimmt.

#### **4.4.4 Tumorpräsentation bei Diagnosestellung**

Die anaplastischen Karzinome präsentierten sich als grosse, die Schilddrüsenkapsel überschreitende, infiltrativ wachsende Malignome. Alle Patienten wurden definitionsgemäss dem Tumorstadium 4 nach UICC zugeordnet. Der aus der Tabelle 4.27 zu entnehmende hohe Anteil an NX und MX, also

Tabelle 4.27: TNM-Einteilung bei anaplastischem Schilddrüsenkarzinom

$n$	pT1	pT2	pT3	pT4	pN0	pN1	NX	M0	M1	MX
21	0	0	1	20	4	9	8	2	2	9

nicht beurteilbarem Lymphknoten- und Fernmetastasenstatus, stand in Verbindung mit dem schlechten klinischen Zustand und dem grossen Anteil von palliativen Operationen. Eine ausführliche Diagnostik und Resektion aller suspekt erscheinenden Lymphknotenareale wurde Patienten in schlechtem Allgemeinzustand mit infauster Prognose nicht zugemutet.

#### 4.4.5 Operationsmethoden

Bei der Mehrzahl der Patienten, 12 von 21 (57%), wurde eine Thyreoidektomie durchgeführt. Davon wurde die Operation bei 2 Patienten um eine systematische LAD erweitert und 9 Patienten (43%) wurden palliativ behandelt.

#### 4.4.6 Adjuvante Therapien

Die adjuvanten Therapieformen nehmen, mit Ausnahme der perkutanen Radiatio, nur einen kleinen Platz in der Tumorthherapie der anaplastischen Karzinome ein. Dies liegt vor allem am fehlenden Therapieerfolg und dem frühen, tumorbedingten Versterben der Patienten.

##### Postoperative ablative Radiojodtherapie

Da anaplastisches Tumorgewebe selten jodspeichernd ist, wurde diese Therapieform nur in 3 Fällen (14%) angewandt.

##### Perkutane Radiatio

Die perkutane Bestrahlung wurde als einzige adjuvante Therapieform bei der Mehrzahl der Patienten angewandt (15 Patienten, 71%). Therapieziel war hierbei selten die Heilung, eher die Reduktion der Tumormasse und die Linderung der damit verbundenen Symptome. Gewebe anaplastischer Tumoren reagiert sensibel auf radioaktive Strahlung [64].

## Chemotherapie

Ein Chemotherapieversuch wurde 1981 bei einem Patienten unternommen.

### 4.4.7 Operationskomplikationen

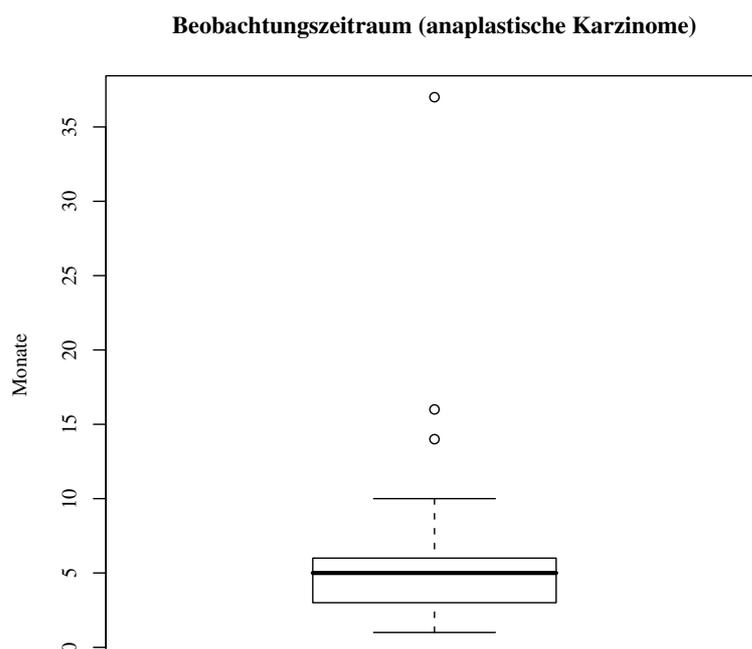


Abbildung 4.19: Nachbeobachtungszeit in Monaten der Patienten mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom

### Rekurrensparesen

Die postoperativen Komplikationen, abgesehen von einer beidseitigen Rekurrensparese mit konsekutiver Tracheotomie, verblissen bei der Schwere der Erkrankung und der Kürze der Überlebenszeit. In vielen Fällen kann zwischen transienten und permanenten Nervenschädigungen nicht unterschieden werden, da die Patienten vor dem 6-monatigen Zeitabschnitt verstarben, welcher den Übergang zur bleibenden Schädigung definiert. Desweiteren wurde

bei über 50 Prozent der Patienten mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom präoperativ eine Funktionsbeeinträchtigung des N.recurrens durch Druckschäden und infiltratives Tumorwachstum beschrieben.

### **Hypokalzämien**

Der Kalziumspiegel fiel bei 3 Patienten postoperativ unter die Grenze von 2,1 mm/l. Eine zeitliche Differenzierung in transiente und permanente Hypokalzämie war bei der kurzen Überlebenszeit nicht möglich.

### **Wundinfektionen**

Eine Infektion im Wundgebiet wurde bei 3 Patienten (14,4%) dokumentiert.

### **Nachblutungen**

Zu einer postoperativen Nachblutung kam es bei einer Patientin nach Thyreoidektomie.

## **4.4.8 „follow up“Ergebnisse**

Zwanzig von 21 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum von einem Monat bis 16 Monaten. Eine Patientin hatte die Primärtherapie 37 Monate, bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums, überlebt. Bei ihr wurden prä- und postoperativ keine Lymphknoten- und Fernmetastasen diagnostiziert. Initial wurde von einer benignen Knotenstruma ausgegangen und erst intraoperativ die Diagnose eines anaplastischen Karzinoms der Grösse pT4 gestellt.

Die Beobachtungskurve ist, bis auf die genannte Patientin, gleichzusetzen mit der Überlebenskurve. Aus Abbildung 20 ist zu entnehmen, dass die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 Monaten auf 23 Prozent abgefallen war (12 Monate Überleben 0.14, Konfidenzintervall 0-0.29). Die Überlebensrate lag im Mittel bei 4 Monaten.

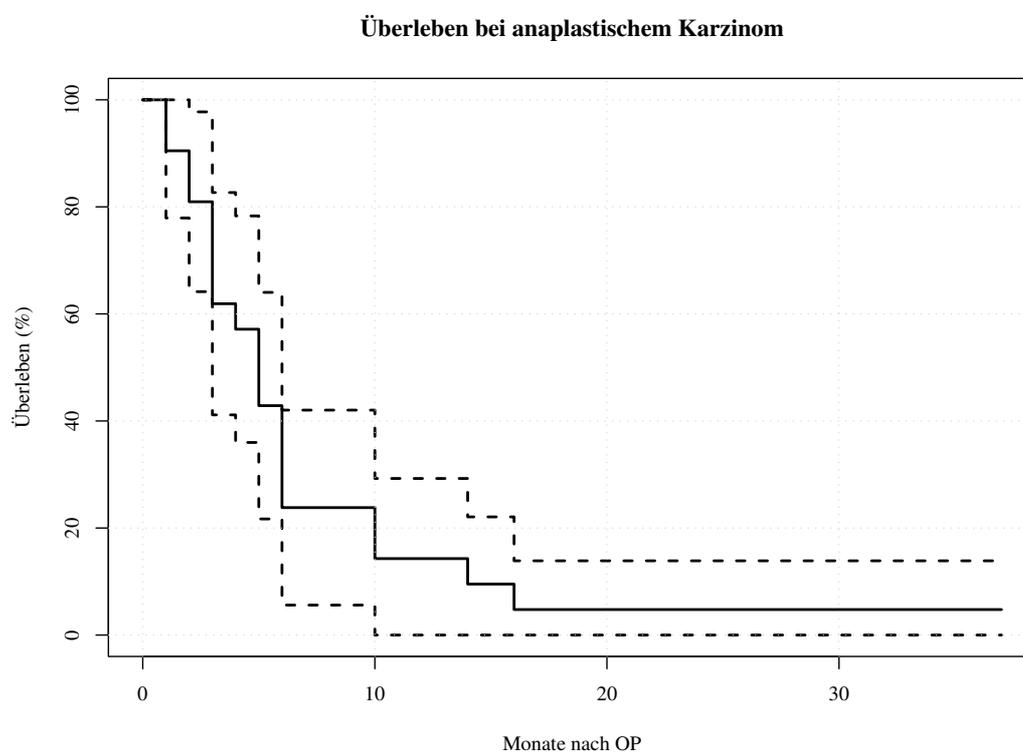


Abbildung 4.20: Kaplan-Meier Überlebenskurve der Patienten mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom

# Kapitel 5

## Diskussion

In der Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist eine eng verzahnte Therapieplanung unterschiedlicher medizinischer Disziplinen unabdingbar. Das Ziel ist die frühestmögliche Diagnosestellung. Dies ist insbesondere entscheidend für die Prognose vor allem der älteren Patienten.

Follikuläre und papilläre Schilddrüsenkarzinome entstehen aus dem selben Zellmaterial, dem Follikelgewebe der Schilddrüse [17]. Zusammen stellen sie mit 80-95% die überwiegende Anzahl der malignen Schilddrüsentumoren dar [95]. Dennoch lassen sich Unterschiede in der genetischen Struktur [52] und im biologischen Verhalten des Tumorgewebes feststellen [69]. Diese Unterschiede beeinflussen in hohem Masse die chirurgische Therapie und ebenso die Prognose der Patienten [90].

Im Diskussionsteil werden initial die Unterschiede und verbindenden Elemente der beiden untersuchten Patientengruppen, der follikulären und papillären Schilddrüsenmalignome, dargestellt und mit der relevanten Literatur verglichen. Des Weiteren werden die Komplikationsraten der unterschiedlichen chirurgischen Vorgehensweisen herausgearbeitet und die Einflussgrößen auf den Krankheitsverlauf, d.h. Tumorrezidiv, Fernmetastasen und tumorbedingtes Ableben, besprochen.

### 5.1 Unterschiede zwischen follikulärem und papillärem Schilddrüsenkarzinom

#### 5.1.1 Demographische Daten

Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mit 55 Jahren im Median um 5 Jahre älter als Patienten mit papillärem Malignom. Obwohl meist nicht signifikant, wurde dieser Unter-

schied auch von anderen Autoren ähnlich beschrieben. Teilweise waren die untersuchten Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom deutlich jünger und jene mit follikulärem Malignom deutlich älter als in dieser Untersuchung [57][95]. Das Verhältnis zwischen Männern und Frauen ist bei beiden histologischen Untergruppen nahezu identisch. Frauen erkrankten insgesamt häufiger.

### 5.1.2 Präoperative Diagnose durch Feinnadelaspiration und Szintigraphie

In beiden Untersuchungen wird versucht, einen benignen Schilddrüsenknoten von einem Karzinom zu trennen. Die Technik der Feinnadelaspiration und die Aufarbeitung des gewonnenen Materials haben sich in den letzten Jahren weiterentwickelt.

Nicht nur die reine morphologische Betrachtung entscheidet über den Tumordverdacht [97]. DNA-Analysen des gewonnenen Materiales, immunhistologische Tests auf Thyreoglobulin und tumorproliferative Faktoren erweitern das Spektrum der Untersuchungen [83][4][3]. Die Feinnadelaspiration als präoperatives diagnostisches Hilfsmittel reduzierte die Anzahl der Schilddrüsenoperationen in den letzten drei Jahrzehnten deutlich [35].

Ultraschallgesteuerte Punktionen sollen auch tieferliegende Strukturen mit grosser Sicherheit erfassen und Malignität ausschliessen oder beweisen [110]. Dennoch zeigte sich bei der Feinnadelpunktion eine diagnostische Lücke, vor allem bei der exakten Identifikation follikulärer Karzinome. Die Unterscheidung zwischen follikulären Adenom- und Karzinomzellen ist bei zellreichem Aspirat oft schwierig [26]. Die Dignität der Neoplasie wird endgültig erst durch die chirurgische Entfernung und histologische Aufarbeitung gesichert. Insgesamt werden in der Literatur 2 bis 5 Prozent falsch negative Ergebnisse angegeben [106][45].

Die in der hiesigen Untersuchung gewonnenen Daten wiesen einen noch höheren Prozentsatz von falsch negativen Ergebnissen auf. 11 Prozent der papillären und 20 Prozent der follikulären operierten Karzinome wurden nach Feinnadelpunktion zytologisch als benigne Neoplasie bewertet. Einen wichtigen Einfluss auf die Ergebnisse haben folgende Faktoren:

1. Die Aspireate wurden durch eine Vielzahl von niedergelassenen und in der Klinik tätigen Kollegen entnommen.
2. Über die technischen Voraussetzungen und Qualität der niedergelassenen Kollegen kann keine Aussage gemacht werden.
3. Die histopathologische Begutachtung erfolgte bei unterschiedlichen Pathologen.

Ito et al. stellt in einer neueren Arbeit der Universität Kobe [40] die klinische Relevanz der falsch negativen Ergebnisse in Frage. Nach seinen Untersuchungen haben die durch Feinnadelbiopsie und Ultraschalldiagnostik fälschlicherweise als benigne Neoplasie gedeuteten papillären Schilddrüsenkarzinome eine langsame Wachstumstendenz und eine beschränkte Invasivität.

Zusammenfassend lässt sich das diagnostische Vorgehen der Feinnadelaspiration in der Abbildung 5.1 nach Werga et al. [106] (Karolinska Hospital Stockholm) darstellen.

Die Schilddrüsenszintigraphie wird als Standarduntersuchung in der Abklä-

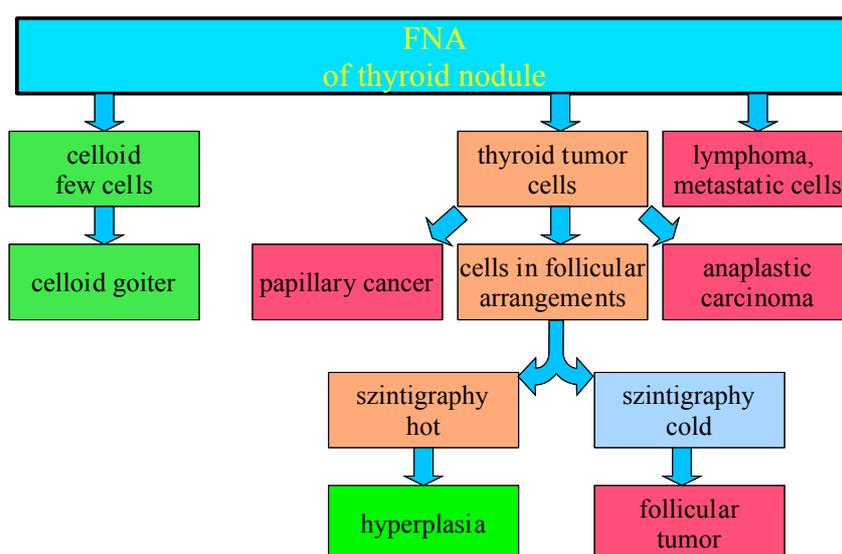


Abbildung 5.1: FNP-Vorgehen bei Verdacht einer malignen Schilddrüsenerkrankung nach Werga [106]

zung eines Malignitätsverdacht es immer mehr von der Feinnadelaspiration verdrängt, hat aber weiterhin grosse Aussagekraft in der Diagnostik autonomer Adenome und in der Differenzierung follikulärer Neoplasien [106].

Auch bei den hier untersuchten Patienten zeigte sich, dass follikuläre Karzinome zu 80 Prozent und papilläre Karzinome zu 82 Prozent mit einer fehlenden Speicherung einhergehen. Die singuläre Aussage eines „kalten Knotens“ bei fehlendem Tumorverdacht ist jedoch sehr eingeschränkt, da die weit häufigeren benignen Adenome ebenfalls szintigraphisch „kalt“ imponieren können [27].

Tabelle 5.1: Vergleich der klinischen Symptomatik der Patienten  $\geq 45$  Jahre mit papillärem und follikulärem Schilddrüsenkarzinom bei pT3- und pT4 Status präoperativ

	keine Sympt.	leichte Sympt.	schwere Sympt.
follikuläre Karzinome	5 (25%)	7 (35%)	8 (40%)
papilläre Karzinome	13(32%)	16 (40%)	11 (28%)

### 5.1.3 Tumorpräsentation

Gibt es einen Unterschied zwischen den beiden histologischen Gruppen in Bezug auf die TNM-Klassifikation? Auf den ersten Blick erscheinen die Unterschiede der **Tumorgrossen (pT)** marginal.

Unterteilt man das Gesamtpatientengut jedoch in in ältere und jüngere Patienten, lassen sich deutliche Unterschiede erkennen. Ältere Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom haben bei Diagnosestellung zu 54 Prozent Karzinome der Klassifikation pT3 und pT4. Ältere Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom haben im Gegensatz dazu nur zu 35 Prozent Tumore dieser Grösse, wie auch andere Autoren beobachtet haben [100][55]. Die Tumorgrosse hat aber bei follikulären Karzinomen, im Gegensatz zu dem papillären Karzinomtyp, einen deutlichen Einfluss auf das Überleben der Patienten. Diese Ergebnisse decken sich mit denen anderer grosser Studien [56]. Warum das follikuläre Schilddrüsenkarzinom bei Diagnose grösser und organübergreifend imponiert, kann auch durch die hier erhobenen Daten letztlich nicht geklärt werden.

Die These, dass follikuläre Karzinome möglicherweise geringere Beschwerden bei Patienten verursachen, sie also erst bei fortgeschrittenem Tumorwachstum den Arzt aufsuchen, kann wie aus Tabelle 5.1 ersichtlich wird, nicht untermauert werden. Untersucht wurde, ob sich ein Unterschied in der klinischen Beeinträchtigung der Patienten  $\geq 45$  Jahre mit der Tumorklassifikation pT3 und pT4 sowie pN1 oder M1 mit follikulärem oder papillärem Schilddrüsentumor beweisen lässt.

Trotz schwererer Symptomatik wurden follikuläre Schilddrüsenkarzinome bei älteren Patienten häufig erst bei einem Tumor grösser 4 cm und/oder einer Ausbreitung über die Organgrenzen hinaus (pT3 und pT4) diagnostiziert.

**Lymphknotenmetastasen(pN)** waren bei follikulärem Schilddrüsenkarzinom bei Diagnosestellung seltener anzutreffen, in nur 5 Prozent der Fälle bei jüngeren und mit 9 Prozent in beinahe doppelt so vielen Fällen bei älteren

Patienten. Da Lymphknotenmetastasen bei follikulärem Schilddrüsenkarzinom meist zeitgleich mit Fernmetastasen auftreten, sind die Aussagen über den prognostischen Stellenwert widersprüchlich [90]. In dem hier untersuchten Patientengut hatten sie, als singuläre Grösse, keinen Einfluss auf die Überlebenszeit.

Papilläre Schilddrüsenmalignome zeigen, auf Grund ihres differierenden biologischen Verhaltens, eine deutlich andere Ausbreitungstendenz.

Klinisch relevanter Lymphknotenbefall wurde in 30 Prozent der hier dokumentierten Fälle diagnostiziert. In der Literatur wird ein Lymphknotenbefall von bis zu 90 Prozent beschrieben [90][44], abhängig davon, ob eine selektive oder systematische Lyphadenektomie erfolgte. Dabei scheint das Alter der Patienten keinen Einfluss auf die Ausbreitungsrate zu haben. Mit 33 Prozent gegenüber 28 Prozent waren jüngere Patienten mit einem Alter bis zu 45 Jahren, wenn auch nicht signifikant, häufiger betroffen.

In einer älteren Studie beschreiben Cady et al. (1976), dass Patienten mit positivem Lymphknotenstatus eine geringere Tumorsterblichkeit aufweisen als Patienten ohne Lymphknotenmetastasen [8]. Im Gegesatz dazu wiesen Mazzaferri und Jhiang auf eine höhere Rate von Tumorrezidiven und geringere Überlebensraten bei zervikalem und/oder mediastinalem Lymphknotenbefall hin [67]. Wie aus Tabelle 5.2 hervorgeht, haben vor allem Patienten mit kontralateralem und mediastinalem Lymphknotenbefall eine geringere Überlebensrate.

Andere Autoren wiederum belegen, dass Lymphknotenmetastasen keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten hätten [63]. Dies traf auch in der vorliegenden Untersuchung für die Gesamtheit der Patienten mit papillärem Malignom zu. Unterteilt man sie jedoch in ältere und jüngere Patienten, zeigte sich folgendes Bild:

- Bei Patienten jünger 45 Jahre hatten Lymphknotenmetastasen keinen Einfluss auf das Überleben, da, wie im Ergebnissteil beschrieben, keiner der 50 Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom während der Beobachtungszeit verstarb.
- Bei den älteren Patienten hingegen war der Lymphknotenbefall mit einer Signifikanz von  $p < 0,0001$  als ein die Überlebensrate beeinflussender Faktor zu werten.

Die Abhängigkeit des prognostischen Faktors Lymphknotenmetastasen vom Alter des Patienten wurde auch von anderen Autoren untersucht und ähnlich beschrieben [104][57].

Tabelle 5.2: Langzeitüberlebensraten von Patienten mit Lymphknotenmetastasen (nach Mazzaferri) [67]

Lymphknotenbefall	%	10 Jahre Überleben	20 Jahre Überleben	30 Jahre Überleben	Signifikanz ( $p$ )
<i>Papillär</i> (n=1077)					
N0	54	0.98	0.97	0.95	
N1	46	0.96	0.94	0.93	keine
N1a	36	0.97	0.95	0.94	keine
N1b kontralateral	7.5	0.94	0.89	0.89	$p=0.03$
N1b mediastinal	2.5	0.85	0.85	0.85	$p=0.01$
<i>Follikulär</i> (n=278)					
N0	75	0.95	0.93	0.91	
N1	25	0.84	0.75	0.70	$p=0.001$
N1a	16	0.85	0.77	0.70	$p=0.01$
N1b kontralateral	5	0.85	0.76	0.76	$p=0.03$
N1b mediastinal	2.5	0.79	0.63	0.63	$p=0.01$

Betrachtet man die Anzahl der **Fernmetastasen (M)**, so unterscheiden sich diese beiden histologischen Untergruppen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ebenso deutlich.

Follikuläre Schilddrüsenkarzinome imponierten mit einer Fernmetastasenrate von insgesamt 17 Prozent bei Diagnosestellung. Durch Gefäßeinbrüche via haematogener Metastasierung waren auch bei den hier untersuchten Patienten vor allem Lungen und Knochen bevorzugte Metastasenorte [95]. Lungenmetastasen bleiben solange asymptomatisch, bis es zu einem Pleurabefall kommt [20]. Fernmetastasen werden von den Patienten erst spät oder häufig gar nicht bemerkt.

Die Fernmetastasierung ist bei follikulärem Schilddrüsenkarzinom der prognostisch erstrangige Parameter für das Überleben der Patienten [105].

Besonders ältere Patienten waren mit 24 Prozent Fernmetastasierungsrate bei Diagnosestellung betroffen. Dies ist im Vergleich mit anderen Autoren eine relativ hohe Anzahl. Genssenjäger et al. diagnostizierten bei einer prospektiven Studie in der Schweiz nur bei 1,2 Prozent der behandelten Patienten einen M1-Status [27].

Andere Autoren berichten von Fernmetastasenraten bei Diagnosestellung von 8 bis 13 Prozent [55] und 18 Prozent [109]. Bei den jüngeren Patienten unter

45 Jahren wurden nur in einem Fall Fernmetastasen nachgewiesen. Diese sind jenseits des Kindesalters auch selten [34].

Papilläre Schilddrüsenkarzinome hatten mit 9 Prozent eine deutlich niedrigere Fernmetastasenrate bei Diagnosestellung und entsprachen damit der in der Literatur beschriebenen Rate von 2 bis 14 Prozent [44][55]. Alle Fernmetastasen traten bei Patienten auf, die älter als 45 Jahre waren. Fernmetastasen hatten einen deutlichen Einfluss auf die Überlebensrate von Tumorpatienten. Sahok et al. belegten, dass sich die Überlebensrate der Patienten bei initialer Präsentation mit Fernmetastasen von 86 Prozent auf 43 Prozent halbiert. Einen Überblick über die Unterschiede der follikulären und papillären Schilddrüsenkarzinome in Bezug auf TNM-Status und Krankheitsverlauf, unterteilt in jüngere und ältere Patienten, verschafft das Schaubild der Abbildung 5.2.

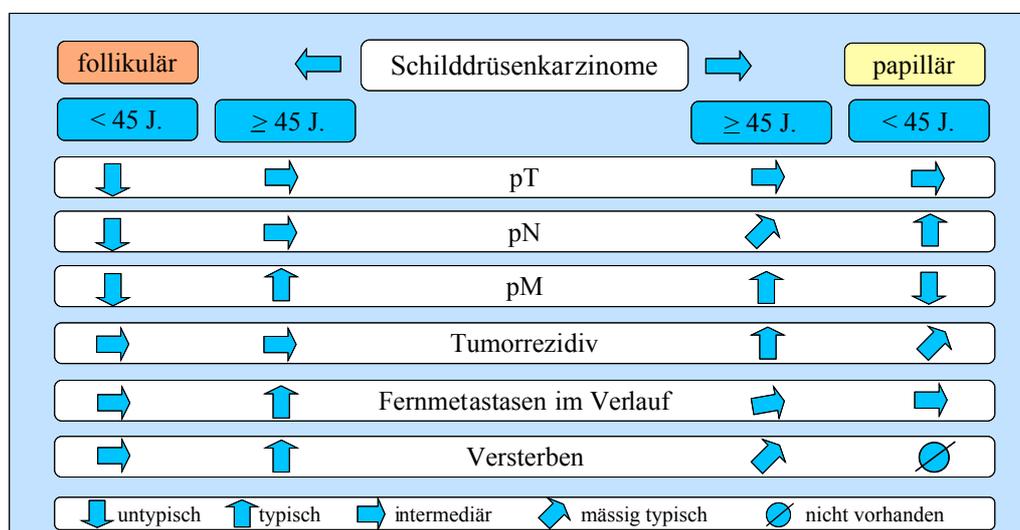


Abbildung 5.2: Unterschiede in Präsentation und Krankheitsverlauf zwischen papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen

#### 5.1.4 Operationsformen

Welches die richtige Operationsform für den einzelnen Patienten und die histologische Untergruppe der differenzierten Schilddrüsenkarzinome darstellt, wird kontrovers diskutiert.

Dabei wird die Diskussion von dem Gedanken getragen, dass alle Patienten von der guten Prognose und Heilungschance dieser malignen Erkrankung profitieren. Gleichzeitig sollen die der Schilddrüsenoperation immanenten, postoperativen Komplikationen so selten wie möglich auftreten.

In der Literatur finden sich sowohl Anhänger radikalerer Operationsformen, wie auch zurückhaltendere Tendenzen in Bezug auf das Operationsausmass. Um eine Übertherapie einer Patientengruppe, die von einer radikaleren Operationsform nicht profitieren würde, zu verhindern, wurden neben dem TNM-System und der Tumor-Stadieneinteilung der UICC viele Systeme zur Prognosestellung der Krankheit entwickelt (AMES [36] AGES [72] MACIS [73]). In der angloamerikanischen Literatur wird die hohe Aussagekraft des MACIS-Systems auch in neueren Publikationen betont [50]).

Patienten mit möglicherweise niedrigerem Risiko an einem Tumorrezidiv zu erkranken oder an den Tumorfolgen zu versterben („low risk“), sollen eine schonendere und komplikationsärmere Behandlung erfahren, als Patienten mit höherem Risiko („high risk“). Selbst der Versuch, sich der optimalen chirurgischen Therapie mit Hilfe mathematischer Gleichungen zu nähern, wurde unternommen [42].

Im Gegensatz dazu konnten Loh et al. [59] und eine grosse Anzahl anderer Studien in ihren Arbeiten beweisen, dass Patienten nach totaler Thyreoidektomie generell längere Überlebenszeiten aufweisen [36][15][19]. Vergleiche Tabelle 5.3.

Einigkeit herrscht über ein tumor- und patientenorientiertes Vorgehen, dass auch soziale Aspekte und die Patientenführung beinhalten muss. Dies zeichnet sich besonders in der angloamerikanischen Literatur als Entscheidungshilfe für die Auswahl der Operationsform ab.

Esnaola et al. [21] sehen in Complianceproblemen und Medikamentenkosten der Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie bei Patienten mit niedrigerem Risiko durchaus einen Grund, auf eine totale Thyreoidektomie zu verzichten und einer Lobektomie den Vorzug zu geben, vor allem, wenn keine sichere Tumorkontrolle gewährleistet ist [90].

Diese stellt hohe Anforderungen an die Compliance der Patienten und die Kontinuität der ärztlichen Betreuung [21]. Gleichzeitig kann das Instrument der postoperativen ablativen Radiojodtherapie nicht genutzt werden, welches möglicherweise vorhandenes Tumorgewebe in Form von Mikrokarzinomen oder Metastasen vor Entwicklung klinischer Relevanz zerstört.

Präoperativ ist eine Einteilung in „low-oder high-risk“-Gruppen schwierig. Die Tumorgrosse ist möglicherweise vorhersagbar. Lymphknotenmetastasen können aber meist erst intra- oder postoperativ nach der kompletten histologischen Aufarbeitung sicher diagnostiziert werden.

Heilung, Lebensqualität und geringe postoperative Komplikationen sind die Anforderungen, an denen sich unterschiedliche Operationsformen messen lassen müssen.

Tabelle 5.3: Einfluss des Ausmasses der Operation auf Tumorrezidiv und Überlebensrate im Vergleich

Studie	Histologie	Zeit (j)	OP-Form	Rezidiv	Versterben
Loh et al.(1)	foll.u.pap.	10.3	total/near total Lobekt./subtotal	Odds ratio 1.0 2.5 ( $p=0.0001$ )	Odds ratio 1.0 2.2 ( $p=0.0001$ )
Mazzaferri et al.(2)	foll.u.pap.	15.7	total weniger als total	26% 40%	6% 9%
DeGroot et al.(3)	papillär	12	total weniger als total	verringert ( $p<0.001$ )	verringert ( $p<0.0035$ )
Hay et al.(4)	papillär	16	total weniger als total	8.3% 22.2%	2.4% 2.6%

total=Thyreoidektomie, foll.=follikulär, pap.=papilläres Schilddrüsenkarzinom, (1) Berechnet mit Cox-Regression [60], (2) nur Patienten der Tumorstadien II (Tumorgrosse 1,5-4,4cm oder multipler Tumorbefall, oder Lymphknotenmetastasen) und III (Tumor >4,5cm und/oder die Organgrenzen überschreitend) [63], (3) subtotale Thyreoidektomie wird zu total gerechnet [15], (4) nur low-risk Patienten aus der AMES-Kategorisierung.

### 5.1.5 Operationsformen bei papillärem Schilddrüsenkarzinom

Die Thyreoidektomie war bei 84 Prozent der hier untersuchten Patienten das Operationsverfahren der Wahl. Wie Esnaola et al. und andere Autoren belegten [21], ist mit dieser chirurgischen Therapie die maximale rezidivfreie Zeit und höchste Lebenserwartung, unabhängig von der Stadieneinteilung, verbunden [69]. Diese Operationsform wird von vielen Autoren als ein die Überlebenszeit deutlich positiv beeinflussender Faktor gewertet [84][55].

Ein möglicher Grund kann in der ausgesprochen multizentrischen Präsentation papillärer Schilddrüsenmalignome liegen. Bei bis zu 85 Prozent der Patienten lässt sich Tumorgewebe in der nicht betroffenen Seite der Schilddrüse nachweisen, und 7 Prozent der mit Lobektomie behandelten Patienten

entwickeln im kontralateralen, nicht entfernten Schilddrüsenlappen Tumorrezidive [44].

Diese Auffassung wird jedoch nicht von allen endokrinen Chirurgen geteilt. Ein Teil der Operateure nutzt unterschiedliche Einteilungen in Niedrig- und Hochrisikogruppen um differenzierte Therapieformen mit reduziertem Operationsausmass gerade beim papillären Schilddrüsenkarzinom zu etablieren. Shaha et al. [92], zum Beispiel, konnten bei Patienten, welche mit Thyreoidektomie behandelt wurden, vor allem bei den „low risk“-Patienten keine signifikante Verbesserung der Überlebensrate oder Tumorrezidivfreiheit, im Vergleich mit der Lobektomie, feststellen. Als „low risk“ wurden Patienten unter 45 Jahren definiert, die eine Tumorgrosse bis zu vier Zentimeter ohne Lymphknoten- und Fernmetastasen aufwiesen. Diese Patientengruppe umfasste in unserer Untersuchung weniger als 20 Prozent.

Die hier untersuchten Patienten eignen sich nicht für den Vergleich zwischen Lobektomie und Thyreoidektomie in Bezug auf Überlebensrate und Rezidiventwicklung, da die Lobektomie oder andere organteilerhaltende Operationen nur selten gewählt wurden. Die Lobektomie mit oder ohne subtotaler Resektion der Gegenseite war in dieser Untersuchung Mikrokarzinomen oder pT1 Tumoren ohne Lymphknotenmetastasen vorbehalten, wie in der Arbeitsgemeinschaft Endokrine Chirurgie der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie definiert [48].

Seiler et al. [90] weisen hingegen auf ein erhöhtes Rezidivrisiko vor allem im langjährigen Verlauf hin und sprechen von einer tumorbedingten Mortalität in der 30-Jahre-Überlebenszeit von bis zu 50 Prozent, die ihrer Meinung nach nur durch radikale Thyreoidektomie mit systematischer LAD positiv zu beeinflussen sei. Dies gilt ihren Ausführungen nach für alle Patienten, mit Ausnahme von Mikrokarzinomen.

### **5.1.6 Einfluss der Lymphadenektomie auf den Krankheitsverlauf bei Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom**

Papilläre Schilddrüsenkarzinome haben die Tendenz früh lymphogen zu metastasieren. Einige Autoren gehen von einem Karzinombefall bei über 90 Prozent der vorhandenen Lymphknoten aus [90].

Die logische Schlussfolgerung aus dieser Erkenntnis wäre also eine LAD aller relevanten Kompartimente durchzuführen, um so eine optimale Behandlung bezüglich Rezidiv- und Fernmetastasenfreiheit zu ermöglichen.

So wird dieser Ansatz auch von einigen Zentren vertreten. Vor allem in Ja-

pan werden Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom routinemässig mit einer Thyreoidektomie und systematischer LAD behandelt, wobei ein positiver Effekt auf die Überlebensrate beobachtet wurde [71]. Den direkten Vergleich erschwert allerdings, dass die ablative Radiojodtherapie in Japan eine eher seltenere Behandlungsform darstellt [67].

Eine weitgehende Übereinstimmung findet sich in der Literatur über folgendes Vorgehen: Makroskopisch suspekten Lymphknoten sind zu entfernen und histologisch aufzuarbeiten. Sind Lymphknotenmetastasen gesichert, erfolgt mindestens eine selektive Lymphadenektomie [95][44][57][62].

Uneinigkeit herrscht zwischen den Zentren für Endokrine Chirurgie über folgende Punkte:

1. Ist eine prophylaktische Lymphadenektomie bei makroskopisch unauffälligen Lymphknoten prognostisch günstiger und in welchem Ausmass soll sie durchgeführt werden?
2. Welche klinische Relevanz hat ein mikroskopischer Tumorbefall der Lymphknoten?
3. Ist ein radikaleres Vorgehen mit einer erhöhten Komplikationsrate verbunden?

In dem hier untersuchten Patientengut wurde seit Mitte der 90er Jahre innerhalb der behandelten Patienten zunehmend eine systematische LAD durchgeführt. Besonders hoch ist der Prozentsatz bei den zweizeitigen Operationen (nahezu 100%), um im Verlauf einen weiteren chirurgischen Eingriff im Bereich des voroperierten Areals auszuschliessen.

Ein Einfluss der *Lymphadenektomie* auf das Überleben konnte im univariaten Vergleich nicht nachgewiesen werden. Eine multivariate Auswertung war auf Grund der geringen Anzahl der verstorbenen Patienten und damit dem hohen Prozentsatz an zensierten Fällen statistisch nicht aussagekräftig. Aus diesem Grund erfolgte eine deskriptive Darstellung der Operationsmethoden in der Abbildung 4.12 in Bezug auf das Krankheitsstadium und den TNM-Status. Es zeigte sich, dass Patienten ohne Lymphadenektomie in keinem Fall makroskopisch sichtbare oder klinisch relevante Lymphknotenmetastasen aufwiesen. Dies betraf auch die postoperative Verlaufskontrolle.

Sind Lymphknotenmetastasen jedoch schon vorhanden, können durch eine systematische LAD Fernmetastasen verhindert werden [44][62]. Nach einer finnischen Studie profitieren vor allem die älteren Patienten über 45 Jahre von der LAD, da postoperative Lymphknotenmetastasen vor allem für diese Patientengruppe mit einer deutlichen Verringerung der Überlebenszeit verbunden sind [104].

Seiler et al. fordern eine *systematische LAD/modifizierte Neck- Dissektion* für alle Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom und definieren Heilung erst bei vollständiger Entfernung sämtlichen von Tumorzellen befallenen Gewebes. Dies ist nicht nur auf die Schilddrüsenloge beschränkt, sondern gilt seiner Meinung nach auch für im lymphatischen Gewebe angesiedelte Mikrokarzinome. Andere Autoren, wie z.B. Grimm et al. [31][32], berichten ebenso von einer positiven Beeinflussung der Rezidivraten und der Überlebenswahrscheinlichkeit.

Simon et al. konnten statistisch eine signifikante Verringerung der Rezidivrate nach prophylaktischer systematischer LAD mit Thyreoidektomie für alle Patienten mit Tumoren der Grösse pT2 bis pT4 nachweisen [93]. Auch wenn damit keine signifikant verbesserte Überlebensrate zu beweisen ist, kann damit der für viele Patienten als starke Belastung empfundene Rezidiveingriff verhindert werden [21]. Tisell et al. [100] beweisen ebenfalls, dass umfassende und ausdauernde Lymphadenektomie mittels Mikrodissektion zu einem höheren Anteil von N1- Tumoren und einer geringeren Rezidivrate führt und, bei der von ihnen untersuchten Patientengruppe, auch mit der Verringerung der Tumorletalität einhergeht. Auch Thomusch et al. definierten die adäquate Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms als Thyreoidektomie mit systematischer LAD und anschliessender Radiojodtherapie, unabhängig davon ob follikulären oder papillären Ursprungs [99].

Cady et al. hingegen sehen in der prophylaktischen systematischen Lymphadenektomie ein „overtreatment“ [7][10], vor allem für die von ihnen definierten „low risk“- Patienten. Auch in einer neueren deutschen Studie der Klinik für Allgemeine Chirurgie der Universität Münster von Colombo-Beckmann aus dem Jahre 2003 zeigen sich ähnliche Ergebnisse [13].

Mögliche Lymphknotenmetastasen werden in der Prognose und hinsichtlich des Einflusses auf Rezidiventwicklung und Tod durch Tumor unterschiedlich bewertet. Mehrere Autoren haben auf eine Diskrepanz zwischen dem Vorhandensein von Mikrometastasen und dem Auftreten klinischer Lymphknotenrezidive hingewiesen [94][12][13].

Letztendlich ist sowohl der Einfluss eines Lymphknotenbefalls als auch jener der chirurgischen Lymphadenektomie auf das Überleben der Patienten noch nicht eindeutig geklärt [62]. Dies gilt insbesondere, weil nahezu alle Patienten im hier untersuchten Patientengut und in anderen Studien sich einer postoperativen ablativen Radiojodtherapie unterzogen haben. Der singuläre Effekt der chirurgischen Behandlung ist damit schwer abzugrenzen [15].

Die Thyreoidektomie mit systematischen LAD blieb in dem untersuchten Patientengut überwiegend Patienten mit grossen, kapselüberschreitenden Karzinomen (pT4) und Lymphknotenbefall oder mit manifester Filialisierung vorbehalten. Diese Gruppe umfasste bei den hier untersuchten Patienten immer-

hin 20 Prozent. Achzehn (12%) Patienten wurden trotz fehlenden Lymphknotenbefalls mit einer modifizierten Neck Dissektion behandelt. Vergleicht man diese, also die Patienten mit Schilddrüsenkarzinom ohne Lymphknotenbefall, mit den Patienten mit Schilddrüsenkarzinom ohne Lymphadektomie, finden sich nahezu keine Unterschiede hinsichtlich der Rezidiv- und Filialisierungshäufigkeit sowie der tumorbedingten Versterbensrate.

In der univariaten Analyse zeigte sich ein gering signifikanter negativer Einfluss dieser Operationsform auf das Überleben und die Rezidivrate der Patienten ( $p=0,048$ ), der durch die relativ hohe Rate an Fernmetastasen und das fortgeschrittene Krankheitsstadium in dieser Patientengruppe zu erklären ist.

### 5.1.7 Operationsformen bei follikulärem Schilddrüsenkarzinom

Die Diskussion um das Ausmass der Operation ähnelt in vielen Punkten der um die papillären Schilddrüsenkarzinome. Einige Autoren favorisieren lappen erhaltende, zurückhaltende Operationsformen bei selektiertem Patientengut [7], andere die Thyreoidektomie [95].

Die totale Thyreoidektomie bedeutet zwar auch Abhängigkeit von einer hormonellen Substitutionstherapie, ist aber auch die Voraussetzung für eine systematische Rezidivkontrolle durch Thyreoglobulinbestimmung und Jod<sup>131</sup>-Ganzkörperzintigraphie. Speziell bei follikulären Schilddrüsenkarzinomen sind Tumorrezidive und Fernmetastasen selten kurabel [14]. Eine sichere Rezidivkontrolle muss deshalb gewährleistet sein [95][44]. Ausgenommen von dieser Therapieform sind Mikrokarzinome [25] und teilweise auch bei Strumektomie akzidentell entdeckte Karzinome der Tumorgrosse pT1 ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen.

Follikuläre Schilddrüsenkarzinome entwickeln sich häufig auf dem Boden einer Struma nodosa und sind dementsprechend in Jodmangelgebieten vermehrt anzutreffen. Sie können molekulargenetisch im Rahmen vermehrter Zellproliferation gleichzeitig mit hyperplastischen und adenomatösen Knoten entstehen [65]. Die Feinnadelpunktion hat bei der Differenzierung zwischen follikulärem Adenom und Karzinom auch aus diesem Grund nur eine geringe Aussagekraft [106].

Oft ist die Diagnose präoperativ, bei schon vorhandener Hyperplasie der Schilddrüse, schwer zu stellen. Deshalb wird von einigen Autoren eine diagnostische Hemithyreoidektomie gefordert [96].

Diese Problematik spiegelte sich auch bei den hier untersuchten Patienten wider. Bei immerhin über einem Drittel der Patienten mit follikulärem

Schilddrüsenkarzinom wurde die Diagnose einer malignen Erkrankung erst intraoperativ, auf Grund des suspekten morphologischen Aspektes und der Schnellschnittuntersuchung oder postoperativ, nach vollständiger histologischer Aufarbeitung des Resektates, gestellt.

Dementsprechend erfolgten 38 Prozent der Thyreoidektomien in zwei Operationsschritten. Die Thyreoidektomie stellte mit 80 Prozent die häufigste Operation im untersuchten Patientengut dar. Damit wurde die zweizeitige Thyreoidektomie bei Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom doppelt so häufig angewandt wie bei den Patienten mit papillärem Karzinom. Ähnliche prozentuale Verhältnisse bezüglich der Operationsverfahren sind auch von anderen Autoren beschrieben worden [85].

Scheumann et al. wiesen darauf hin, dass die Komplettierungsthyreoidektomie so schnell wie möglich erfolgen sollte. Dies würde die Prognose der Patienten deutlich verbessern [86].

Der Einfluss der prophylaktischen Lymphadenektomie auf Tumorrezidive und Überleben wird von vielen Autoren als weniger bedeutend beurteilt [12][30]. Ursächlich dafür ist, dass follikuläre Schilddrüsenmalignome seltener lymphogen metastasieren. Nur wenige Autoren fordern deshalb eine prophylaktische, systematische LAD [90][93].

Auch in dem hier untersuchten Patientengut wurden nur 10% der Patienten mit einer Thyreoidektomie mit systematischer LAD behandelt, wobei 60 Prozent dieser Patienten bereits zum Diagnosezeitpunkt Lymphknotenmetastasen aufwiesen.

### **5.1.8 Postoperative Komplikationen bei papillärem und follikulärem Schilddrüsenkarzinom**

Die Diskussion um postoperative Komplikationen durch intraoperative Schädigung von Nerven und Nebenschilddrüsen wird meist mit der angewandten Operationsform in Verbindung gebracht. Viele Autoren weisen auf eine erhöhte operationsimmanente Morbidität bei Thyreoidektomie und systematischer LAD hin, im Gegensatz zur Lobektomie oder der subtotalen Thyreoidektomie [10].

#### **Rekurrensparesen**

Permanente Schädigungen des N. laryngeus recurrens sind gefürchtet und führen vor allem in angloamerikanischen Publikationen zu der Bevorzugung von „Near Total“- Operationen [44].

Die permanente Schädigungsrate eines oder beider Stimmbandnerven ist jedoch abhängig von der Zusammensetzung des Patientengutes hinsichtlich der Tumorgrosse und möglichem infiltrativem Wachstum um oder in das Nervengewebe. Nicht alle Paresen sind operationsbedingt (Rekurrensparese als Intubationsschaden[23]) oder können durch eine andere Operationstechnik verhindert werden.

Neuere Verfahren des intraoperativen neuronalen Monitorings verringern die Gefahr einer Nervenschädigung aktuell vor allem bei unübersichtlichem Operationsitus.

In der schwedischen Studie von Tisell et al. lässt sich dieses gut nachvollziehen. Von den 8 Patienten (4,1%) mit permanenter Rekurrensschädigung nach Thyreoidektomie mit systematischer LAD hatten 2 Patienten bereits präoperativ eine Rekurrensparese und weitere 5 Patienten ein aggressives, den Nerv infiltrierendes Tumorwachstum. In nur einem Fall kam es durch die Operation an sich zur Nervenschädigung (0,5% aller Patienten) [100].

In der Literatur finden sich wohl auch aus diesem Grund stark differierende Angaben von 2,8 Prozent [101] bis zu 7 Prozent [18] oder mehr. Kabebew und Clark [44] weisen auf eine erhöhte Rate von Nervenschädigungen vor allem bei einer Thyreoidektomie mit systematischer Lymphadenektomie hin. Angaben zu transienten Rekurrensparesen finden sich in der Literatur bei Karzinomoperationen seltener [74].

In dem hier untersuchten Patientengut liess sich ebenso nachvollziehen, dass Nervenschädigungen vermehrt bei ausgedehnteren Operationen wie der Thyreoidektomie mit systematischer LAD und zweizeitigen Eingriffen auftreten (5% bei Thyreoidektomie, 33% bei systematischer LAD, 13% bei zweizeitiger Thyreoidektomie), da diese Operationsformen die umgebenden Strukturen deutlicher beanspruchen. Alle Nervenschädigungen beschränkten sich auf eine Seite und bildeten sich in fast allen Fällen zurück. Eine beidseitige transiente Rekurrensparese und daraus resultierende Tracheotomie trat nicht auf. Die klinische Relevanz der einseitigen transienten Nervenschädigung erscheint jedoch relativ gering, wenn der Patient umfassend präoperativ über diese mögliche Komplikation aufgeklärt ist.

Bei den Patienten mit **papillärem Schilddrüsenkarzinom** wurde eine permanente Stimmlippenparese nach Thyreoidektomie, ein- oder zweizeitig, mit oder ohne LAD, nicht beobachtet. Ein Zusammenhang zwischen der Operationsform und erhöhter Gefährdung der Funktion des N. recurrens konnte auf Grund des hier untersuchten Patientenguts nicht bewiesen werden. Die zwei permanenten Rekurrensschädigungen bestanden nach Palliativeingriffen.

Bei den Patienten mit **follikulärem Schilddrüsenkarzinom** wurde eine permanente Rekurrensparese durch intraoperative Schädigung der Nerven in 2 Fällen beobachtet. Zum einen bei einer zweizeitigen Thyreoidektomie mit

retrosternalem Anteil (pT3), zum anderen bei einer Thyreoidektomie mit systematischer LAD bei positivem Lymphknotenstatus.

Zu beiden Operationen gab es keine therapeutische Alternative, so dass keiner der beiden Patienten von der möglichen niedrigeren Komplikationsrate einer weniger radikalen Therapie hätte profitieren können.

## Hypokalzämien

Durch Schädigung der Blutversorgung oder akzidenteller Entfernung der Nebenschilddrüsen kann es, über die daraus resultierende Verringerung von Parathormon im Blut, postoperativ zu einer Hypokalzämie kommen. Dies kann eine lebenslange Kalzium- und Vitamin D-Substitution erforderlich machen. In der Literatur werden die Begriffe Hypoparathyreoidismus und Hypokalzämie teilweise synonym, teilweise als klinisches Phänomen oder laborchemische Grösse benutzt. Transiente Elektrolytverschiebungen sind selten Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen.

Die Angaben zu permanenten Hypokalzämieraten variieren in der Literatur: für die Thyreoidektomie zwischen 2 Prozent bis 3,1 Prozent [100][79], mit systematischer LAD zwischen 8 bis 13 Prozent [44]. Ausgedehnte Operationen werden damit auch häufiger mit einer erhöhten Hypokalzämierate in Verbindung gebracht [100].

Die beiden hier beobachteten Fälle bei **papillärem Schilddrüsenkarzinom** traten zum einen bei einer Thyreoidektomie ohne LAD, zum anderen mit einer systematischen LAD auf (1,6% und 3,8% in Bezug auf das Operationsverfahren, in Bezug zum Gesamtpatientengut 1,5%). Ausgedehnter Tumorbefund oder Lymphknotenmetastasen konnten nicht als Grund der Nebenschilddrüsenbeschädigung angesehen werden. Die Patienten hatten weder einen kapselüberschreitenden Tumor noch Lymphknotenmetastasen.

Ein ähnlicher Prozentsatz von transienter und permanenter Hypokalzämie wurde bei den Patienten mit **follikulärem Schilddrüsenkarzinom** gefunden. Bei einem Patienten (1,8%) wurde diese postoperative Komplikation nach einer zweizeitigen Thyreoidektomie diagnostiziert. Hinsichtlich dieser Operationskomplikationen unterscheiden sich die histologischen Untergruppen nicht.

Der relativ hohe Anteil transienter Hypokalzämien bei zweizeitiger Thyreoidektomie oder systematischer LAD, in der hier vorliegenden Untersuchung bis zu 31 Prozent, lässt die Vermutung zu, dass diese Operationsformen mit erhöhten zeitlich begrenzten Hypokalzämieraten einhergehen können und postoperativ initial umfassendes Monitoring der Kalziumwerte gewährleistet sein muss.

Die permanente Hypokalzämie ist mit 1,5 Prozent im hier untersuchten Patientengut, d.h. bei allem Patienten mit nachgewiesenem und operiertem Schilddrüsenkarzinom, trotz grossteils ausgedehnter Operation, keine häufige Problematik.

### **Operationskomplikationen nach zweizeitiger Thyreoidektomie**

Hierbei werden die Operationen unabhängig von der histologischen Untergruppe der Schilddrüsenkarzinome betrachtet.

Zweizeitige Thyreoidektomien werden häufig mit höheren Komplikationsraten in Zusammenhang gebracht [24][78].

Levin et al. [54] und andere Autoren [85] hingegen konnten, bei dem von ihnen behandelten Patienten, kein erhöhtes Verletzungsrisiko des N. recurrens erkennen (1 Patient von 116 Patienten). Das Zeitintervall zwischen beiden Operationen sollte 7 Tage nicht überschreiten, da zu einem späteren Zeitpunkt erhöhte Nervenschädigungsraten dokumentiert werden [77].

Permanente Rekurrensschädigungen werden in der Literatur von unter einem bis zu 5 Prozent beschrieben [80][11][74] und unterscheiden sich damit kaum von der hier erhobenen Pareserate von 2,7 Prozent. Eine vermehrte permanente Hypokalzämierate, wie bei Sand et al. beschrieben, [85] fand sich hier ebenfalls nicht. Es lässt sich also, in Übereinstimmung mit anderen Autoren, sagen, dass zweizeitige Thyreoidektomien nicht per definitionem mit einem erhöhten Risiko für Nervenschädigung und Hypokalzämie einhergehen müssen [80][85][76][77].

### **5.1.9 Tumorrezidive und Fernmetastasen papillärer Schilddrüsenkarzinome**

Papilläre Schilddrüsenkarzinome entwickeln auf Grund ihrer schon dargelegten biologischen Eigenschaften (multizentrischer, bilateraler Tumorbefall, hoher Anteil von regionalen Lymphknotenmetastasen) bei einem relativ hohen Prozentsatz der behandelten Patienten Tumorrezidive.

Wie schon bei den Operationsformen besprochen wird mit ausgedehnten Operationen und der Lymphadenektomie versucht, sowohl das Risiko von Lymphknotenmetastasen als auch von Tumorrezidiven und Fernmetastasen zu senken. Die Diskussion um Rezidive sowie Fernmetastasen und die Wahl der Operationsformen sind also eng miteinander verbunden.

Über den Einfluss der Rezidiventwicklung auf die Überlebenswahrscheinlichkeit und die Lebensqualität gibt es ebenso divergierende Ansichten in der

Literatur. Einerseits sehen einige Autoren in einem Rezidiv kein wirkliches therapeutisches Problem, da es meist komplikationsarm und ohne Einschränkung der Überlebenswahrscheinlichkeit behandelt werden kann [27] [79] [33]. Andererseits wird dies gerade in Frage gestellt. Hingewiesen wird auf die hohe Tumorletalität auf Grund erhöhter Rezidiventwicklung vor allem in den 30-Jahre-Überlebensstudien [63]. Radikale Operationsformen und anschließende Radiojodtherapie werden für alle Patienten gefordert [90] [81].

Die in dieser Untersuchung ermittelte Rezidivrate von 15 Prozent kann mit der relativ kurzen Beobachtungszeit, dem operierten Patientengut, nahezu grundsätzlich erfolgter Radiojodtherapie oder dem geringen Anteil organteilerhaltender Operationen in Zusammenhang gebracht werden.

Anderer Autoren beschrieben Rezidivraten von 8,3 Prozent [36] bei selektionierten Patienten („low risk“) und bis zu 40 Prozent [63][62] bei Operationen, die weniger radikal als die Thyreoidektomie waren.

Die postoperative Fernmetastasenentwicklung ist, typisch für papilläre Schilddrüsenkarzinome, relativ selten [67]. In dem hier untersuchten Patientengut wurde sie in 7 Fällen (5,2%) dokumentiert. Diese Anzahl ist ähnlich der anderer Autoren [15]. Fernmetastasenentwicklung ist eng mit einer verringerten Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden [55]. Wie in anderen Untersuchungen lag der Zeitpunkt der Fernmetastasenentwicklung auch in dieser Studie meist innerhalb der ersten 5 Jahre [55].

### **5.1.10 Tumorrezidive und Fernmetastasen follikulärer Schilddrüsenkarzinome**

Im Gegensatz zu den papillären Karzinomen sind Rezidive für Patienten mit follikulärem Tumor selten kurabel. Sie stehen häufig am Anfang eines letal endenden Krankheitsverlaufs und sind meist mit Fernmetastasen vergesellschaftet [14].

In dem hier untersuchten Patientengut sind Tumorrezidive selten (3 Patienten, 6%). Zwei von den drei Patienten wurden initial mit einer Hemithyreoidektomie behandelt.

Sicher ist, dass die Thyreoidektomie das Rezidivrisiko senkt [95]. Inwiefern sich dies jedoch lebensverlängernd auswirkt, wird noch diskutiert.

Fernmetastasen sind relativ häufig im Krankheitsverlauf zu beobachten (11%). In der Literatur werden synchrone und metachrone Fernmetastasen häufig zusammen betrachtet [111]. In dem hier untersuchten Patientengut konnte keine Verbindung zwischen der Operationsform und dem postoperativen Auftreten von Fernmetastasen gefunden werden. Dies hängt wohl mit der frühen

Metastasierungsrate auch kleiner Tumoren zusammen [55].

Der Zeitpunkt der Fernmetastasenentwicklung ist variabel. Sicher wird ein Grossteil in den ersten 5 Jahren diagnostiziert [91]. Andere Autoren beschreiben auch eine Fernmetastasen- und Rezidiventwicklung nach über 10 Jahren [43]. Auch bei den hier untersuchten Patienten konnte ein Fall von spätem Auftreten einer Fernmetastasierung nachverfolgt werden. Fernmetastasen können sogar das erste Symptom eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms sein [91].

Einige Autoren halten eine Tumorletalität nach 30 Jahren von über 50 Prozent für realistisch, zumeist auf Grund inkurabler Tumorrezidive und Fernmetastasen [89][90]. Diese Tendenz konnte bei dem untersuchten Patientengut nicht bestätigt werden. Es existiert noch keine plausible Erklärung, warum über Jahre existente Mikrometastasen plötzlich proliferieren, bzw. welche exogenen oder endogenen Reize für das Tumorwachstum erforderlich oder verantwortlich sind [52].

### 5.1.11 Rezidiv- und Fernmetastasennachweis

Mit dem Tumormarker Thyreoglobulin steht den weiterbehandelnden Ärzten ein wirksamer und wenig invasiver Detektor von Tumorrezidiven und Fernmetastasen zur Verfügung.

Voraussetzung für diese Untersuchung ist jedoch die vollständige Entfernung des Schilddrüsengewebes durch eine totale oder „Near Total“-Thyreoidektomie mit anschliessender ablativer Radiojodtherapie [44][95][33].

Ein postoperativer Anstieg des Thyreoglobulinspiegels auf über 10 ng/dl weist in den allermeisten Fällen auf malignes differenziertes Schilddrüsengewebe hin. In der Literatur werden jedoch auch Fälle beschrieben, in denen sowohl eine Thyreoglobulinerhöhung ohne Metastasen- und Rezidivnachweis als auch Metastasen- oder Rezidiventwicklung ohne Thyreoglobulinerhöhung (bei fehlenden Tg-Antikörpern) nachgewiesen wurden [82]. Das Auftreten von Antikörpern gegen Thyreoglobulin sollte gemessen und dokumentiert werden [107]. Hundertprozentige Sicherheit gibt diese Untersuchung nicht. Ärztliches Handeln sollte generell eine kritische Einstellung zu laborchemischen Ergebnissen implizieren.

Das Auftreten von Thyreoglobulin-Antikörpern wurde in dieser Untersuchung nicht generell untersucht. Trotzdem zeigten 75 Prozent der Rezidiv- und 85 Prozent der Fernmetastasenpatienten einen deutlichen Thyreoglobulinanstieg. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Autoren [61]. Eine israelische Studie fand heraus, dass Patienten mit Metastasen eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms und fehlender Thyreoglobulinerhöhung

und/oder negativer Szintigraphie mit einer erhöhten tumorbedingten Sterberate belastet sind [61].

Die Jod<sup>131</sup>-Ganzkörperszintigraphie ermöglicht ebenso einen sicheren Rezidivnachweis, auch wenn sich in der hier untersuchten Patientengruppe keine eindeutige statistische Signifikanz nachweisen liess. Problematisch ist jedoch bei dieser Untersuchung die vorausgehende, durch Aussetzen der Thyroxinsubstitution bewusst induzierte, hypothyreote Phase. Sie wird von vielen Patienten als körperlich sehr belastend empfunden, insbesondere wenn andere Grunderkrankungen vorliegen.

Des Weiteren kann die daraus resultierende hohe Konzentration von TSH im Blut Tumorzellen zur Proliferation anregen und so ein Tumorrezidiv provozieren [47].

Diese nachteiligen Effekte sollen durch den Einsatz von rekombinantem TSH (rTSH) verringert werden [49][5]. Schlumberger et al. fordern den ausschliesslichen Einsatz von rTSH, um eine reaktive Erhöhung des endogenen TSH-Spiegels zu vermeiden. Die Jod<sup>131</sup>-Ganzkörperszintigraphie und die Thyreoglobulin-Messung sind die Eckpfeiler der postoperativen Nachsorge [87].

Auch bei den hier untersuchten Patienten konnten durch die Kombination dieser beiden Verfahren 90 Prozent der Tumorrezidive erfasst werden. Die regelmässige Thyreoglobulinmessung durch den Hausarzt erweist sich als ein einfaches, verlässliches Werkzeug zur Erkennung von Metastasen und Rezidiven [95].

### **5.1.12 Überlebensraten, Tumorletalität und deren Einflussgrössen**

Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom haben meist eine sehr gute Prognose [29][27][62]. Überlebensraten und Tumorletalität werden in der Literatur unterschiedlich dargestellt [100].

Sie sind keine singuläre, vergleichbare Grösse, sondern abhängig von den im Vorfeld diskutierten Parametern. Aus Tabelle 5.3 lassen sich einige interessante Angaben zur Tumorletalität anderer Studie entnehmen. Im Vergleich mit den dargestellten Untersuchungen war die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit in der vorliegenden Arbeit mit 87,6 Prozent eher niedriger. Die Möglichkeit, an einem papillärem Schilddrüsenkarzinom zu versterben, erschien bei den hier untersuchten Patienten grösser.

Entscheidend für den direkten Vergleich ist jedoch das Studiendesign. Die hier behandelten Patienten waren nicht selektiert. Enthalten sind neben kurativen Behandlungen ebenso Palliativoperationen, die zwar anteilig nur 2,3

Prozent der behandelten, jedoch über 20 Prozent der verstorbenen Patienten ausmachten. Schliesst man diese und die primär an anderen Krankenhäusern operierten Patienten aus der Studie aus, steigt die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit auf 91,3%, wie durch Abbildung 5.3 veranschaulicht wird.

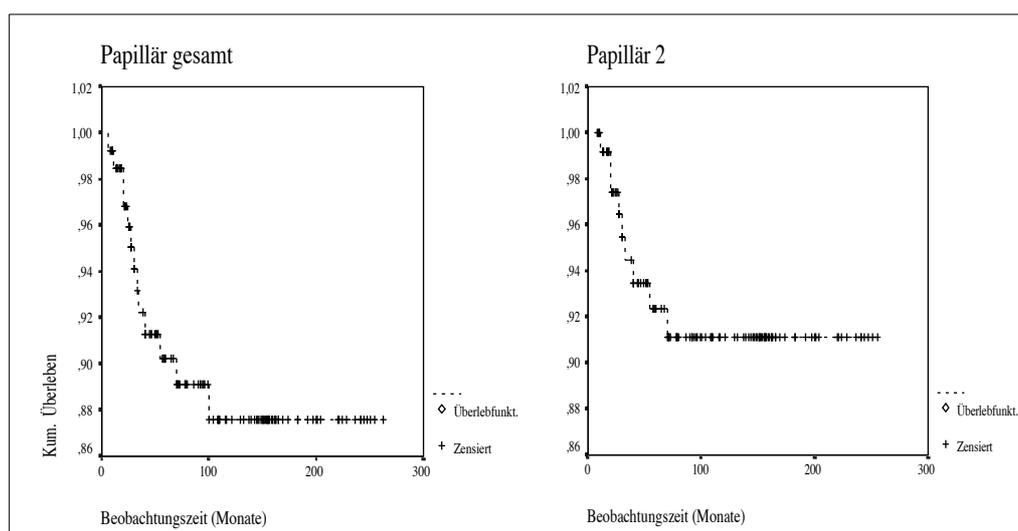


Abbildung 5.3: Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen dem Gesamtpatientengut (n=133) und dem Gesamtpatientengut ohne Palliativoperationen und Rezidiveingriffe nach Primäroperation in einem anderen Krankenhaus (Papillär 2; n=127)

Zusammenfassend lässt sich sagen:

- Die Haupteinflussgrösse ist das Alter der Patienten bei Diagnosestellung [75]. Jüngere Patienten (<45 Jahre) haben in fast allen Studien eine exzellente Prognose [10][6]. Auch in der hier untersuchten Patientengruppe verstarb kein Patient jünger 45 Jahre im Beobachtungszeitraum auf Grund seines Schilddrüsenkarzinoms .
- Lymphknotenmetastasen haben bei älteren Patienten einen negativen Einfluss auf das Outcome, bei jüngeren Patienten eher nicht [57].
- Sind Fernmetastasen vorhanden, haben die Patienten eine kürzere Lebenserwartung und eine grössere Wahrscheinlichkeit an dem Tumorleiden

Tabelle 5.4: Tumorbedingte Sterberate im Vergleich mit und ohne Radiojodtherapie bei Patienten der Tumorstadien 2 und 3 nach Mazzafferi et al. [63]

	10 Jahre	20 Jahre	30 Jahre	Signifikanz ( <i>p</i> )
Versterben mit J <sup>131</sup> Therapie	0	0	0	<i>p</i> =0.01
ohne J <sup>131</sup> Therapie	4%	6%	8%	
Tumorrezidiv mit J <sup>131</sup> Therapie	5%	7%	7%	<i>p</i> =0.00005
ohne J <sup>131</sup> Therapie	26%	31%	35%	

zu versterben [6].

- Tumorrezidive haben in einigen Studien keinen, hier jedoch einen deutlichen Einfluss auf das Überleben.
- Die Operationsform und das unterschiedliche Ausmass der Lymphadenektomie haben hier keinen singulären Einfluss auf das Überleben. Diese Aussage ist aber generell umstritten.
- Wie gross die Bedeutung der ablativen Radiojodtherapie für die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten war, konnte hier nicht exakt bewertet werden (siehe dazu auch Tabelle 5.4), wird aber von anderen Autoren als signifikant beschrieben.
- Einen nicht zu vernachlässigenden, wenn auch schwer messbaren Einfluss hat sicherlich die kontinuierliche postoperative Nachbehandlung, welche neben der Thyroxinsubstitution eine frühzeitige Rezidiverkennung und sichere TSH-Supprimierung einschliesst [108].

Welche Einflüsse von **genetischen Faktoren** ausgehen, vor allem hinsichtlich der Aggressivität des Tumors und der Vorhersagbarkeit der Erkrankung, ist noch nicht ausreichend geklärt. Einerseits wird die hereditäre Disposition des Individuums geprüft, also inwiefern bestimmte Untergruppen der papillären Schilddrüsenkarzinome eine erbliche Komponente implizieren (hereditary non medullary thyroid carcinoma) [68][53]. Für die Mitglieder betroffener Familien resultiert daraus eine präzisere Vorsorge und ein schnelleres operatives

Vorgehen bei suspekt erscheinenden Schilddrüsenbefunden.

Auf der anderen Seite wird versucht, durch die genetische Untersuchung und Klassifizierung der Tumormasse prognostische Faktoren zu identifizieren und die chirurgische Therapie daraufhin anzupassen. In einer dänischen Studie von Godballe et al. zeigte sich, dass bei der Präsentation von Mutationen des Tumorsuppressorgens *p53* im Tumorgewebe das Überleben der Patienten negativ beeinflusst wird [28].

*p53* wird auch mit der Transformation von differenzierten zu undifferenzierten Schilddrüsenmalignomen in Zusammenhang gebracht [16][52]. Andere Mutationen der Signalübertragung von TSH in die Schilddrüsenzelle, wie *ras*- und *gsp*-Onkogene, werden ebenso als prädisponierende Faktoren für eine maligne Entartung diskutiert. Goretzki et al. beschreiben einen Zusammenhang zwischen der Präsentation von *ras*- und *gsp*-Onkogenen und erhöhter Aggressivität der Schilddrüsenkarzinome [28].

*ret*-Onkogene sind nicht nur für familiäre medulläre sondern auch für papilläre Schilddrüsenkarzinome (*ret*/PTC1-4) charakteristisch. Liegt eine Mutation in diesem Bereich vor, werden Fernmetastasen häufiger beobachtet. Sie können damit als ein sinnvoller Marker für die Prognose des papillären Schilddrüsenkarzinoms gewertet werden [41][102].

Patienten mit **follikulärem Schilddrüsenkarzinom** haben ebenfalls eine gute Prognose. Zwar ist die 10-Jahres-Überlebensprognose schlechter als bei den Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom, gleicht man jedoch das Alter der Patienten an, wird dieser Unterschied beinahe verschwindend klein [44][20][69].

Ein Vergleich der Überlebenszeiten mit anderen Studien fällt ebenso schwer wie bei den papillären Schilddrüsenkarzinompatienten. Neben dem schon beschriebenen, sehr unterschiedlichen Patientengut war in dieser Untersuchung die histologische Einteilung in grob-invasiv und nicht grob-invasiv, wie sie von einer Reihe anderer Autoren genutzt wird, nicht verfügbar [44]. Auch hier verbesserte sich die Überlebenswahrscheinlichkeit für die Patienten ohne Palliativoperationen und Rezidivbehandlungen nach Primäroperation in anderen Krankenhäusern.

Welche Einflussgrößen sind für das postoperative Überleben der follikulären Schilddrüsenkarzinompatienten entscheidend?

- Das Alter der Patienten wird immer wieder als prognostischer Faktor dargestellt (nur ein Patient jünger als 45 Jahre verstarb in dieser Untersuchung am Tumorleiden), war aber in der statistischen Berechnung in dieser Untersuchung nur schwach signifikant.

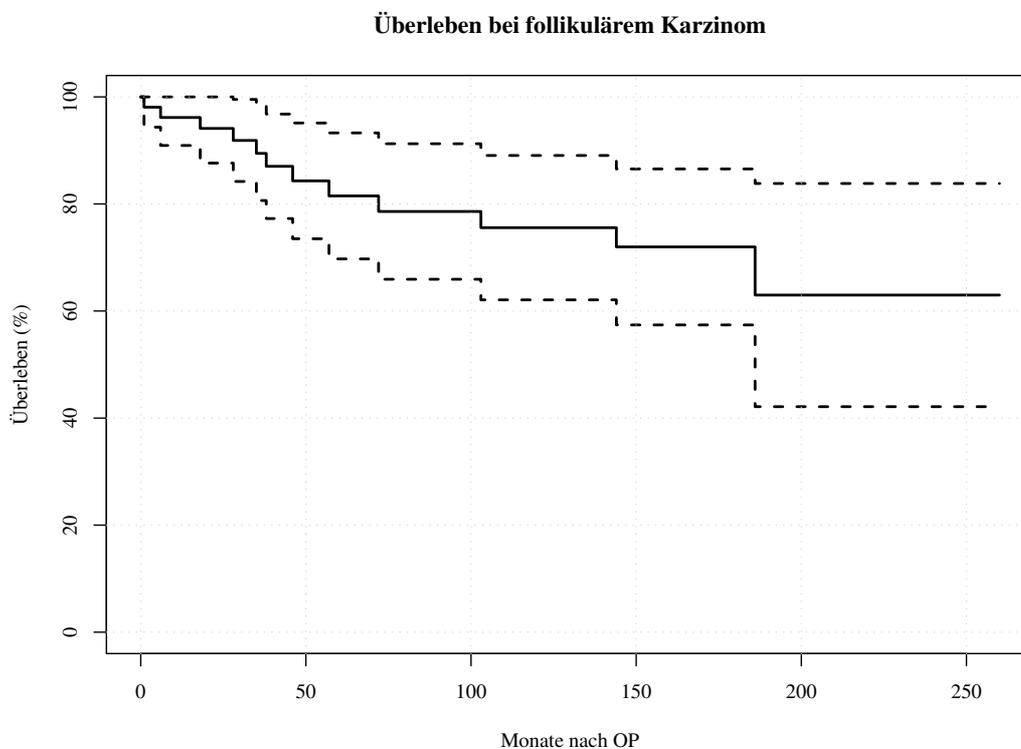


Abbildung 5.4: Kaplan-Meier-Überlebenskurven von Patienten mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom

- Tumorgrosse und synchrone Fernmetastasen konnten, in Übereinstimmung mit anderen Studien, als prognostischer Faktor gewertet werden.
- Lymphknotenmetastasen und metachrone Fernmetastasen beeinflussen in einigen Studien das Überleben deutlicher negativ [63][57] als bei den hier untersuchten Patienten.
- Der Einfluss von Operationsform und Lymphadenektomie ist ebenso wie bei den papillären Schilddrüsenkarzinomen umstritten und auch in dieser Untersuchung liess sich keine lebensverlängernde Wirkung beweisen.
- Die Körperwahrnehmung, als diagnostisches Instrument des Menschen, zeigt eine hohe Sensitivität und Spezifität. Starke körperliche Beschwerden und grosse Karzinome stellen einen eindeutigen Prognosefaktor für die Entwicklung der Erkrankung dar. Auch wenn die Symptomatik der

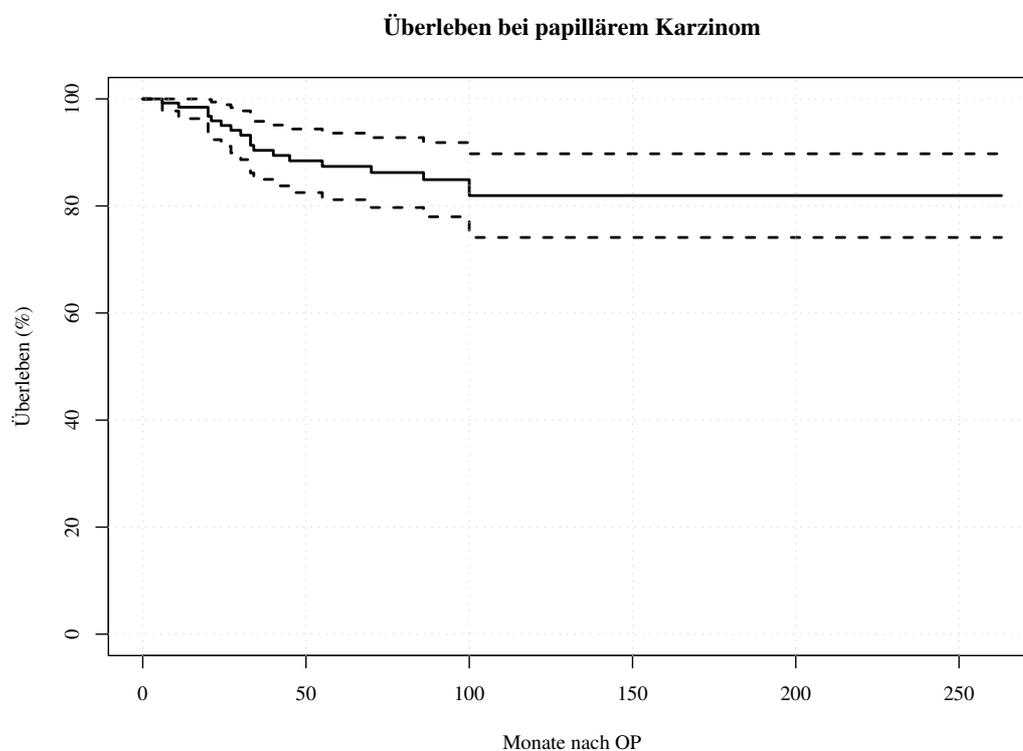


Abbildung 5.5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve von Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom

Erkrankung äusserst subjektiv ist, sollte dieses Kriterium nicht unterbewertet werden.

## 5.2 Anaplastische Karzinome

Anaplastische Karzinome der Schilddrüse sind selten. In der Literatur werden Häufigkeiten von 2 bis 5 Prozent innerhalb der Gruppe der Schilddrüsenkarzinome angegeben [2]. Die in dieser Untersuchung erhobene Anzahl von ca. 10 Prozent der behandelten Patienten liegt deutlich höher und hängt mit dem ausgewählten Patientengut eines Universitätsklinikums zusammen. Studien mit mehr als 20 Patienten sind in der Literatur selten.

Trotz des relativ geringen Vorkommens macht diese histologische Untergruppe in dieser und in anderen Untersuchungen fast die Hälfte der an Schilddrüsenkarzinomen verstorbenen Patienten aus [1].

Das anaplastische Karzinom ist eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters. Auch in dieser Untersuchung lag der Altersmedian bei 74 Jahren. Dennoch gab es eine relativ hohe Anzahl von jüngeren Patienten. Übereinstimmend mit McIver et al. [70] waren auch in dieser Untersuchung 20 bis 25 Prozent der Patienten jünger als 60 Jahre. Anaplastische Karzinome sind damit nicht ausschliesslich auf die 6. und 7. Lebensdekade beschränkt.

Vankatesh et al. charakterisierten Patienten mit anaplastischem Schilddrüsentumor durch die Zugehörigkeit zu einer der folgenden 4 Gruppen [103]:

1. Patienten mit ehemals differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Behandlung und einer längeren rezidivfreien Zeit mit sich entdifferenzierendem Rezidiv.
2. Patienten mit benigner, über lange Zeit bestehender Struma nodosa und plötzlicher Vergrösserung der Schilddrüse.
3. Patienten ohne Schilddrüsenerkrankung in der Anamnese, welche sich durch eine plötzliche Vergrösserung der Schilddrüse auszeichnen.
4. Patienten, die initial mit multiplen und weit verbreiteten Fernmetastasen vorstellig werden.

Bei den hier untersuchten Patienten wurde zu 85 Prozent eine Struma nodosa diagnostiziert, aber keiner der 21 Patienten wies in der Anamnese eine Operation auf Grund eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms auf.

Die Frage, in welchem Ausmass sich anaplastische Karzinome aus differenzierten Schilddrüsenmalignomen entwickeln, wird kontrovers diskutiert. Dabei wird von einem permanenten, schrittweisen Funktionsverlust des *p53*-Tumorsuppressorgens ausgegangen, welches eine anaplastische Transformation ermöglicht [103]. Dennoch sind die existenten und nachvollziehbaren Fälle einer anaplastischen Transformation aus einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom eher selten [64]. Wahrscheinlicher erscheint die Entwicklung aus einem benignen Adenom. *ret*-Onkogene liegen in einem hohen Prozentsatz bereits in benignen Adenomen vor. Dabei scheinen okkulte Mikrokarzinome die Verbindung zwischen Adenom und anaplastischem Karzinom darzustellen [22].

### 5.2.1 Tumorpräsentation

Anaplastische Karzinome präsentierten sich in dieser Untersuchung, wie auch von anderen Autoren beschrieben [64], als grosse, organübergreifende Raumforderungen, häufig mit infiltrativem Wachstum in das die Schilddrüse umgebende Gewebe [2]. Dieses Verhalten spiegelte sich in dem grossen Anteil

präoperativer Rezidivrisiko von über 50 Prozent und in der starken klinischen Beeinträchtigung (65%) in dieser Patientengruppe wider. Lymphknoten- und Fernmetastasen sind häufig [58].

### 5.2.2 Diagnosestellung

Die präoperative Verdachtsdiagnose eines anaplastischen Karzinoms liess sich relativ sicher durch die hier benutzten Techniken verifizieren. Mit Hilfe der Feinnadelpunktion ist präoperativ die Diagnose häufig zu stellen. Dies erleichtert die anschliessende Planung der Therapie [98].

### 5.2.3 Therapieform

Für das anaplastische Karzinom konnte bisher keine kurative oder deutlich lebensverlängernde Therapie etabliert werden [2]. Neben der primär chirurgischen Therapie kommen fraktionierte radioaktive Bestrahlung und unterschiedlichste Kombinationen von Chemotherapeutika zum Einsatz [1].

Die Kombinationstherapie versucht die synergistischen, tumorreduzierenden Effekte zu potenzieren [46] [88]. Der therapeutische Nutzen ist jedoch umstritten [64] und die systemische, toxische Wirkung ist hoch [66]. Damit einhergehend ist auch ein weiterer Verlust der durch die Erkrankung bereits deutlich reduzierten Lebensqualität.

In dem hier untersuchten Patientengut wurden Chemotherapeutika nur in einem Fall eingesetzt.

### Verlaufskontrolle

Die in dieser Untersuchung dokumentierte kurze Überlebenszeit deckt sich mit denen anderer Autoren. Langzeitüberlebensraten wurden in seltenen Fällen bei jungen Patienten ohne Fern- und Lymphknotenmetastasen beobachtet [66][58]. Dabei erscheint das Ausmass der Therapie nicht primär beeinflussend [66].

tex

# Kapitel 6

## Zusammenfassung

Follikuläre und papilläre Schilddrüsenkarzinome sind gut behandelbare maligne Erkrankungen mit hoher Heilungschance. Dabei werden von endokrinchirurgischen Zentren unterschiedliche Behandlungsansätze favorisiert. Eindeutige Vorteile der radikaleren Operationsmethoden lassen sich statistisch nur schwer beweisen.

Tumorrezidive und Fernmetastasenentwicklung treten bei beiden histologischen Untergruppen, wenn auch in unterschiedlichem Ausmass, auf. Dabei hat die Thyreoidektomie, im Gegensatz zu weniger radikalen Operationsformen, deutliche Vorteile.

Zum einen können mit Hilfe der ablativen Radiojodtherapie mögliche okkulte Lymphknoten- oder Fernmetastasen behandelt werden, auch wenn deren klinische Bedeutung noch umstritten ist. Zum anderen erleichtert sie den weiterbehandelnden Kollegen die postoperative Kontrolle, da mit Thyreoglobulin ein organspezifischer Tumormarker mit hoher Sensibilität und Spezifität verfügbar ist. Die Ganzkörperszintigraphie vervollständigt diese Rezidivkontrolle. Dabei wird der vermehrte Einsatz von rekombinantem TSH favorisiert.

Die Thyreoidektomie, auch mit systematischer LAD, hat an grossen endokrinchirurgischen Zentren eine geringe operationsimmanente Morbidität. Bleibende Schädigungen von Nerven und Nebenschilddrüsen waren bei den hier untersuchten Patienten grösstenteils auf invasives, organüberschreitendes Tumorwachstum und weniger auf die Operationsform zurückzuführen. Ob die selektive oder systematische Lymphadenektomie/modifizierte Neck Dissektion generell einen therapeutischen Nutzen hat, konnte diese Untersuchung nicht abschliessend klären.

Gerade bei dieser Frage sollte das unterschiedliche biologische Verhalten von papillären und follikulären Schilddrüsenkarzinomen bedacht werden.

TNM und Tumorstadieneinteilung der UICC haben einen grossen prognosti-

schen Vorhersagewert im Krankheitsverlauf papillärer und follikulärer Schilddrüsenkarzinome.

Viele Autoren fordern immer wieder die Ausweitung des Nachuntersuchungszeitraumes, vor allem bei den jüngeren Patienten.

Solche Untersuchungen sind sicher wünschenswert, gehen aber an der Realität des hier behandelten Patientengutes vorbei. Arzt-, Namens -und Wohnortwechsel lassen das „Follow up“ weniger zu einer medizinischen, als zu einer detektivischen Herausforderung werden. Die einer Grossstadt immanente Fluktuation und Mobilität ermöglichen bei dieser Untersuchung kaum deutlich längere Beobachtungszeiten. Abhilfe könnte nur die Organisation und Steuerung der Nachsorge durch das primär behandelnde Zentrum, wie aus vielen skandinavischen Ländern bekannt, bringen.

Anaplastische Schilddrüsenkarzinome hingegen sind auch heute noch eine äusserst schlecht behandelbare Schilddrüsenerkrankung mit meist kurzem, letalem Verlauf. Die unterschiedlichsten Therapieversuche sind bis zum jetzigen Zeitpunkt wenig erfolgversprechend. Nach von Heerden besteht momentan nur die Möglichkeit, die Prävalenz dieser Erkrankung zu senken, indem die Operationsindikation für langbestehende benigne Strumen grosszügiger gestellt wird [38].

tex

# Literaturverzeichnis

- [1] AIN, KB.: Anaplastic thyroid carcinoma: behavior, biology, and therapeutic approaches. In: *Thyroid* 8 (1998), S. 715–726
- [2] AIN, KB.: Anaplastic thyroid carcinoma: a therapeutic challenge. In: *Semin Surg Oncol* 16 (1999), S. 64–69
- [3] AL., Klein M.: Vascular endothelial growth factor gene and protein: strong expression in thyroiditis and thyroid carcinoma. In: *J. Endocrinol* 161 (1999), Apr., Nr. 1, S. 41–49
- [4] BAECKDAHL, M ; WALLIN, G ; LOEWENHAGEN, T.: Fine-needle biopsy cytology and DNA. In: *Surg. Clin. North Am* 67 (1987), Nr. 197-200
- [5] BASKIN, HJ ; ATWOOD, TM ; HOLCOB, LP.: Recombinant human thyrotropin stimulation of thyroglobulin in the follow-up of patients with stage I or II differentiated thyroid carcinoma. In: *Endocr. Pract.* (2000), Nr. 6, S. 481–484
- [6] BEASLEY, NY ; WALFISH, PG ; FREEMAN, JL.: Cause of death in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. In: *Laryngoscope* 111 (2001), June, Nr. 6, S. 989–991
- [7] CADY, B.: Our AMES is true: How an old concept still hits the mark: or, risk group assignment points the arrow to rational therapy selection in differentiated thyroid cancer. In: *Am J Surg* 174 (1997), S. 462–468
- [8] CADY, B ; SEDGWICK, CE ; BOOKWALTER, JR.: Changing clinical, pathological, therapeutic and survival pattern in differentiated thyroid carcinoma. In: *Annals of Surgery* 184 (1976), S. 541–553
- [9] CANCER, UICC: International Union A.: *TNM-Classification of Malignant Tumors* (4th fully rev. ed.), 1992

- [10] CANDY, B.: Papillary carcinoma of the thyroid gland: treatment based on risk group definition. In: *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 7 (1998), Oct., Nr. 4, S. 633–644
- [11] CHAO, TC ; JENG, LB ; JD., Lin: Completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. In: *Otolaryngol Head Neck Surg.* 118 (1998), June, Nr. 6, S. 896–899
- [12] CLARK, OH.: Invited Commentary. In: *World J Surg* 23 (1999), Nr. 773-774
- [13] COLOMBO-BENKMANN, M ; KRIEG, A.: Signifikanz der prophylaktischen systematischen Lymphadenektomie bei papillären Mikrokarzinomen der Schilddrüse. In: *Der Onkologe* 9 (2003), 7, Nr. 7, S. 768–770
- [14] DE GROTE, LJ ; KAPLAN, EL ; SHUKLA, MS ; SALT, G ; STRAUS, FH.: Morbidity and mortality in follicular thyroid cancer. In: *J Clin Endocrinol Metab* 80 (1995), S. 2946–2950
- [15] DEGROOT, LJ ; KAPLAN, EL ; MCCORMICK, M.: Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. In: *J Clin Endocrinol Metab* 71 (1990), S. 414–424
- [16] DOBASHI, Y ; SUGIMURA, H ; SAKAMOTO, A.: Stepwise participation of p53-gene mutation during dedifferentiation of human thyroid carcinomas. In: *Diagn Mol Pathol* 3 (1994), S. 9–13
- [17] DOHERTY, GM ; COMPANY, W.B.Sanders (Hrsg.): *Textbook of endocrine surgery. Chapter 13.* Clark OH and Duh QY., 1993
- [18] DRALLE, H ; GRIMM, O.: Lymphadenektomie bei Schilddrüsenkarzinom. In: *Chirurg* 67 (1996), S. 788–806
- [19] DUREN, M.: Impact of initial surgical treatment on survival of patient with differentiated thyroid cancer: Experience of an endocrine surgery center in an iodine-deficient region. In: *World J. Surg.* (2000), Nr. 24, S. 1290–1294
- [20] EMRICK, FT ; DUH, OH. QY.and C. QY.and Clark: Diagnosis, treatment and outcome of follicular thyroid carcinoma. In: *Cancer* 72 (1993), S. 3287–3292
- [21] ESNAOLA, NF et a.: Optimal treatment strategy in patients with papillary thyroid cancer: A decision analysis. In: *Surgery* 130 (2001), Nr. 6, S. 921–930

- [22] FAGIN, JA.: Molecular genetics of human thyroid neoplasm. In: *1994* 45 (Annu Rev Med), S. 45–52
- [23] FRIEDRICH, Th ; HAENSCHER, U ; EICHFELD, U.: Die Recurrensparese als Intubationsschaden? In: *Chirurg* 71 (2000), S. 539–544
- [24] FRIEDRICH, TH ; STEINERT, M ; KEITEL, R.: Häufigkeit der Schädigung des Nervus laryngeus recurrens bei der operativen Therapie verschiedener Schilddrüsenerkrankungen. In: *Zentralbl Chir* 123 (1998), S. 25–9
- [25] FURLAN, JC ; BEDARD, Y ; ROSEN, IB.: Biologic basis for treatment of microscopic, occult well-differentiated thyroid cancer. In: *Surgery* 130 (2001), December, Nr. 6, S. 1050–1055
- [26] GAHRIB, H ; GOELLNER, J.: Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. In: *Ann. Intern. Med.* 118 (1993), S. 282
- [27] GEMSENJÄGER E, Schweizer I. Heitz Ph P. Heitz Ph: Risikobezogenes Therapie- und Operationsvorgehen bei low risk Patienten. In: *Schweizer Rundschau für Medizin* (2000), Nr. 89, S. 1779–1797
- [28] GORETZKI PE, Stacy P. Lyons J J. Lyons J: Mutational activation of ras and GSP oncogenes in differentiated thyroid cancer and their biological implications. In: *World J Surg* 16 (1992), Nr. 576, S. 570–577
- [29] GRANT, CA ; HAY, D.: Locale recurrence of papillary thyroid carcinoma after unilateral or bilateral thyroidektomie. In: *Wiener klinische Wochenschrift* (1988), May, Nr. 11, S. 342–346
- [30] GREBE ST-KG, Hay I. ; ARNOLD, A. (Hrsg.): *Endocrine Neoplasms*. Bd. 87. Cancer Treat Res, 1997
- [31] GRIMM, O: *Die prognostische Bedeutung von Lymphknotenmetastasen bei papillären Schilddrüsenkarzinomen und deren chirurgische Therapie*, Hannover, Diplomarbeit, 1994
- [32] GRIMM O, Wagner G Dralle H. Scheumann GFW G. Scheumann GFW: *Das pT4-Stadium bei papillärem Schilddrüsenkarzinom: eine eigene Prognoseenität*. Reinwein, D and Weinheimer, B., 1994
- [33] GRODSKI, S ; CRONFORD, L ; SYWAK, M.: Rotine level IV lymph node dissection for papillary thyroid cancer: surgical technique. In: *Australian and New Zealand Journal of Surgery* 77 (2007), 4, S. 203–208

- [34] GRÜTERS, A. ; LENZ, Schulte S. Schaub (Hrsg.): *Krankheiten der Schilddrüse*. Springer Berlin, 2001
- [35] HAMBERGER, B ; GHARIB, H ; MELTON, L ; GOELLNER, J ; A., Zinsmeister: Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: impact on thyroid practice and cost of care. In: *Am.J.Med.* 73 (1982), Nr. 282
- [36] HAY, ID et a.: Unilateral total lobectomy: Is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? In: *Surgery* 124 (1998), S. 958–955
- [37] HEDIBGER, C ; WILLIAMES, E.D. ; SOBIN, L.H.: *Historical typing of thyroid tumors. WHO, international classification of tumors*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1988
- [38] HEERDEN, J. van ; VANHEERDEN (Hrsg.): *Common problems in endocrine surgery..* Bd. Yearbook/London. 1989
- [39] HEROLD, G.: *Innere Medizin*. Bd. 7. Herold, 1994. – 134–8 S.
- [40] ITO, Y ; HIGASHIYAMA, T ; TAKUMURA, Y.: Long- term follow up for patients with papillary thyroid carcinoma treated as benign nodules. In: *Anticancer Res.* 27 (2007), 3-4, S. 1039–43
- [41] JHIANG, SM ; SMANIK, PA ; MAZZAFERRI, EL.: Development of a singelstep duplex RT-PCR detecting different forms of ret activation, and identification of the third form of in vivo ret activation in human papillary thyroid carcinoma. In: *Cancer Lett* 78 (1994), S. 69
- [42] KABEBEW, E ; DUH, QY ; CLARK, OH.: Total thyroidectomy or thyroid lobektomy with low risk differentiated thyroid cancer: Surgical decision ananlysis of a contoversy using a mathematical model. In: *World J. Surg.* (2000), Nr. 24, S. 1295–1302
- [43] KAMIYOSHIHARA, M ; HIRAI, T ; MORISHITA, Y.: Resektion of pulmonary metastases in six patients with diseases-free interval greater than 10 years. In: *Ann. Thorac. Surg* 66 (1998), Jul, Nr. 1, S. 231–233
- [44] KEBEBEW, E ; CLARK, OH.: Diffentiated thyroid cancer: Complet rational approach. In: *World J. Surg.* (2000), Nr. 24, S. 942–951
- [45] KHURANA, KK et a.: The role of fine-needele aspiration biopsy in the managment of thyroid nodules in children, adolescents and young adults: A multi-institutional study. In: *Thyroid* 9 (1999), Nr. 4, S. 383–386

- [46] KOBAYASHI, T ; ASAKAWA, H ; UMBESHITA, K.: Treatment of 37 patients with anaplastic carcinoma of the thyroid. In: *Head Neck* 18 (1996), S. 36–41
- [47] KRAUSZ, Y ; UZIELY, B ; NESHER, R.: Recombinate thyroid-stimulating hormone in differentiated thyroid cancer. In: *Isr. Med. Assoc. J.* 3 (2001), Nov., Nr. 11, S. 843–849
- [48] KREBSGESELLSCHAFT, Deutsche: *Qualitätssicherung in der Onkologie*, 1999
- [49] LADESON, PW.: Strategies for thyrotropin use to monitor patients with treated thyroid carcinoma. In: *Thyroid* 9 (1999), May, Nr. 5, S. 429–433
- [50] LANG, BH ; LO, CY ; WF., Chan: Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison. In: *Ann Surg.* 245 (2007), 3, S. 366–378
- [51] LANGMAN, J.: *Medizinische Embryologie*. 8. Thieme, 1989 (4)
- [52] LEAROYED, DL ; MESSINA, M ; ROBINSON, BG.: Molecular genetics of thyroid tumor and surgical decision-making. In: *World J. Surg.* 24 (2000), Nr. 8, S. 923–933
- [53] LESUEUR, M Fand S. Fand Stark ; SCHLUMBERGER, M.: Genetic heterogeneity in familial nonmedullary thyroid carcinoma: exclusion of linkage to RET, MNG1, and TCO in 56 families. NMTC Consortium. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84 (1999), June, Nr. 6, S. 2157–2162
- [54] LEVIN, KE et a.: Reoperativ thyroid surgery. In: *Surgery* 111 (1992), June, Nr. 6, S. 604–607
- [55] LIN, DJ et a.: Factors related to the survival of papillary and follicular thyroid carcinoma patients with distant Metastases. In: *Thyroid* 9 (1999), Nr. 12, S. 1227–1235
- [56] LIN, JD ; JENG, LB ; HUANG, HS.: Surgical treatment of papillary and follicular thyroid carcinoma. In: *Int Surg* 81 (1996), S. 61–66
- [57] LIN, JD ; LIOU, MJ ; HO, YS.: Prognostic variables of papillary and follicular thyroid carcinoma patients with lymph node metastases and without distant metastases. In: *Endocrine-Related Cancer* (1999), Nr. 6, S. 109–115

- [58] LO, CY ; LAM, KY ; WAN, KY.: Anaplastic carcinoma of the thyroid. In: *Am. J. Surg.* 177 (1999), Nr. 4, S. 337–339
- [59] LOH, K ; GREENSPAN, FS ; YEO, PB.: Pathological tumor-node-metastasis(pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospectiv analysis of 700 patients. In: *J Clin Endocrinol Metab* 82 (1997), Nr. 3553-62
- [60] LOH, KC ; GREENSPAN, FS ; YEO, PP.: Pathological tumor-nod-metastases (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas:a retrospectiv analysis of 700 patients. In: *J Clin Endocrinol Metab* 97 (1997), S. 3553–3570
- [61] LUBIN, E et a.: Serum thyroglobulin and iodine-131 whole-body scan in the diagnosis and assessment of treatment for metastatic diffientiated thyroid carcinoma. In: *J. Nucl. Med.* 35 (1994), Nr. 2, S. 257–262
- [62] MANN, B ; BUHR, HJ.: Lymph node dissection in patients with differentiated thyroid carcinoma-who benefits? In: *Jangenbecks Arch Surg* (1998), Nr. 383, S. 355–358
- [63] MAZZAFERRI, EL ; JHIANG, SM.: Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. In: *Am .J Med.* 97 (1994), S. 418
- [64] MCIVER, B et a.: Anaplastic thyroid carcinoma: A 50-year experience at a single institution. In: *Surgery* 130 (2001), Dec., Nr. 6, S. 1028–1034
- [65] MEIER, CA.: Molekulare Endokrinologie von Schilddrüsenkrankheiten. In: *Schweiz Med Wschr* 125 (1995), S. 2367–2378
- [66] MITCHELL, G ; HUDDART, R ; HARMER, C.: Phase II evaluation of high dose accelerated radiotherapy for anaplastic thyroid carcinoma. In: *Radiother. Oncol.* 50 (1999), Jan, Nr. 1, S. 33–38
- [67] MIZUKAMI, Y ; NOGUCHI, M ; NONOMURA, A.: Papillary thyroid carcinoma in Kanazawa, Japan: prognostic signifkance of histological subtypes. In: *Histopathology* 20 (1992), S. 243
- [68] MUSHOLT, T et a.: Familial papillary thyroid carcinoma: Genetics, criteria for diagnosis, clinical features and surgical treatment. In: *World J.Surg.* (2000), 1417, Nr. 24, S. 1409
- [69] NISHIYAMA, HR.: Overview of surgical pathology of the thyroid gland. In: *World J.Surg.* 24 (2000), Nr. 8, S. 898–906

- [70] NOGUCHI, S ; MURAKAMI, N ; KAWAMOTO, H.: Classification of papillary cancer of the thyroid based on prognosis. In: *World J. Surg.* 18 (1994), Nr. 522-527
- [71] NOGUCHI, S ; MURAKAMI, N ; KAWAMOTO, H.: Papillary thyroid carcinoma: Modified radical neck dissection improves prognosis. In: *Arch Surg* 133 (1998), S. 276–280
- [72] PARKIN, DM ; MUIR, CS.: Cancer incidents in five continents. In: *France: International Agency for Research on Cancer, Lyon* 6 (1992)
- [73] PASIEKA, JL ; ZEDENIUS, J ; GRIMELIUS, L ; HOOG, A ; LUDELL, G.: Addition of nuclear DNA content to the AMESrisk-group classification of papillary thyroid cancer. In: *Surgery* 112 (1992), S. 1154–1160
- [74] PASIEKA, JL et al.: The incidence of bilateral well-differentiated thyroid cancer found at completion thyroidectomy. In: *World J. Surg.* 16 (1992), Jul.-Aug., Nr. 4, S. 711–717
- [75] PELIZZO, MR ; TONIATO, A ; GRIGOLETTO, R.: Surgical treatment of papillary thyroid carcinoma: Uni- and multivariate analysis of prognostic factors. In: *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 16 (1997), Nr. 3, S. 261–265
- [76] PEZZULLO, L ; DELRIO, P ; MOZZILLO, D.: Post-operative complications after completion thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. In: *Eur. J. Surg. Oncol.* 23 (1997), Jun, Nr. 3, S. 215–218
- [77] RAU, HM ; FASS, J ; SCHUMPELICK, V.: Results of two-stage thyroidectomy in differentiated thyroid gland carcinoma. In: *Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Kongressbd.* 115 (1998), S. 1061–1062
- [78] REEVE, TS ; DELBRIDGE, L ; BRANDY, P.: Secondary thyroidectomy: a twenty-year experience. In: *World J Surg* 12 (1988), S. 449–453
- [79] RICHMOND, BK ; EADS, K ; FLAHERTY, S.: Complications of thyroidectomy and parathyroidectomy in the rural community hospital setting. In: *Am J Surg* 73 (2007), 4, S. 332–336
- [80] RIGBERG, D ; CHANDLER, C ; THOMPSON, J.: Safety of completion thyroidectomy for multicentric carcinoma. In: *Am. Surg.* 64 (1998), Feb., Nr. 2, S. 189–191

- [81] ROH, JL ; PARK, JY ; PARC, CI.: Total Thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrences and postoperative levels of serum parathyroid hormone. In: *Ann Surg.* 245 (2007), 4, S. 604–610
- [82] RUTER, A ; SMEDS, S ; LENNQUIST, S.: Value of serum thyroglobulin measurement in patients operating on well differentiated thyroid carcinoma. In: *Eur. J. Surg.* 164 (1998), Nr. 9, S. 665–671
- [83] SACK, M ; ASTRENGO-OSUNA, C ; LIN, B ; BATTIFORA, H.: HBME-1 immunostaining in thyroid fine-needle aspirations: a useful marker in the diagnosis of carcinoma. In: *Mod. Pathol.* 10 (1997), Nr. 668-670
- [84] SAMAN, NA ; SCHULTZ, PN ; HICKEY, RC ; GOEPFERT, H.: The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma: A retrospective review of 1599 patients. In: *J Clin Endocrinol Metab* 75 (1992), S. 714–720
- [85] SAND, J ; PALKOLA, K ; SALMI, J.: Surgical complications after total thyroidectomy and resection for differentiated thyroid carcinoma. In: *Annales Chirurgiae et Gynecologiae* (1996), Nr. 85, S. 305–308
- [86] SCHEUMANN, GF et al.: Completion thyroidectomy in 131 patients with differentiated thyroid carcinoma. In: *Eur J Surg* 162 (1996), Nr. 9, S. 677–84
- [87] SCHLUMBERGER, M.: Diagnostic follow-up of well differentiated thyroid carcinoma: historical perspective and current status. In: *J Endocrinol Invest* 22 (1999), Nr. 11 Suppl, S. 3–7
- [88] SCHLUMBERGER, M ; PARMENTIER, C ; DELISLE, MJ.: Combination therapy for anaplastic giant cell thyroid carcinoma. In: *Cancer* 67 (1991), S. 564–566
- [89] SCHLUMBERGER, M et al.: Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid cancer. In: *J Nucl Med* 37 (1996), S. 598–605
- [90] SEILER, CA ; SCHÄFER, M ; BÜCHLER, MW.: Lymphadenektomie bei Schilddrüsenkarzinom. In: *Zentralbl Chir* (2000), Nr. 125, S. 835–841
- [91] SHAHA, AR ; SHAH, JP ; LOREE, TR.: Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis. In: *The American Journal of Surgery* 174 (1997), November, S. 474–476

- [92] SHARA, AR ; SHAH, JP ; LOREE, TR.: Low-risk differentiated thyroid cancer: the need for selectiv treatment. In: *Ann. Surg. Oncol.* 4 (1997), Nr. 4, S. 328–333
- [93] SIMON, D ; GORETZKI, PE ; WITTE, J ; ROHER, HD.: Incidence of regional recurrence guiding radicality in differentiated thyroid carcinoma. In: *World J. Surg.* 20 (1996), Sep., Nr. 7, S. 860–866
- [94] SOH, EY ; CLARK, OH.: Surgical considerations and approach to thyroid cancer. In: *Endocrinology and Met.Clin North Am* 25 (1996), Nr. 115-137
- [95] SOH, EY ; CLARK, OH.: Surgical considerations and approach to thyroid cancer. In: *Thyroid Cancer* 25 (1996), March, Nr. 1, S. 115–139
- [96] STEINMUELLER, T ; KUPP, J ; WENKING, S ; NEUHAUS, P.: Complications associated with differnt surgical approaches to differentiated thyroid carcinoma. In: *Langenbecks Arch Surg* (1999), Nr. 384, S. 50–53
- [97] STURGIS, CD et a.: Image analysis of papillary thyroid carcinoma fine-needle aspirates: significant association between aneuploidy and death from disease. In: *Cancer* 25 (1999), Nr. 87, S. 155–160
- [98] TALROTH, E ; WALIN, G ; LUNDEL, G.: Multimodal treatment in anaplastic gigant cell carcinoma. In: *Cancer* 60 (1987), S. 1428
- [99] THOMUSCH, O ; SCHRAMM, C.: Moderne Schilddruesentherapie-individuelle operative Verfahrenswahl. In: *Zentralbl Allg Med* (2005), Nr. 81, S. 115–120
- [100] TISELL, LE ; NILSSON, B ; MOELLNE, J.: Improves survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. In: *World J. Surg.* 20 (1996), Nr. 854-859
- [101] UDELSMAN, R ; LAKATOS, E ; LADENSON, P.: Optimal surgery for papillary thyroid carcinoma. In: *World J. Surg.* 20 (1996), Nr. 88-93
- [102] UGOLINI, C ; GIANNINI, R ; SALVAORE, G.: Presence of BRAF V600 in verry early stages of papillary thyroid carcinoma. In: *Thyroid* 17 (2007), 5, S. 381–8
- [103] VANKATESH, S ; ORDONEZ, N ; SCHULTZ, P.: Anaplastic carcinoma of the thyroid. In: *Cancer* 66 (1990), S. 321–330

- [104] VOUTILAINEN, PE.: Prognosis after lymph node recurrence in papillary thyroid carcinoma depends on age. In: *Thyroid* 11 (2001), Oct., Nr. 10, S. 953–957
- [105] WALGENBACH, S.: Pro und Contra bei papillärem Schilddrüsenkarzinom. In: *Zentralbl Chr* 125 (2000), S. 840–841
- [106] WERGA, P ; WALLIN, G ; SKOOG, L ; HAMBERGER, B.: Expanding role of fine-needle aspiration cytology in thyroid diagnosis and management. In: *World J.Surg.* 24 (2000), Nr. 8, S. 907–912
- [107] WESTBURY, C ; VINI, L ; HARMER, C.: Recurent differentiated thyroid cancer without elevation of serum thyreoglobulin. In: *Thyroid* 10 (2000), Nr. 2, S. 171–176
- [108] WONG, CH ; WHEELER, MH.: Thyroid nodules: rational management. In: *World J. Surg.* 24 (2000), Nr. 8, S. 934–941
- [109] WU, HS ; YUONG, TM ; CLARK, OH.: Death from thyroid cancer of follicular cell origin. In: *J. Am. Coll. Surg.* 191 (2000), Dec., Nr. 6, S. 600–606
- [110] YOKOZAWA, T.: Thyroid cancer detected by ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. In: *World J.Surg.* 20 (1996), Nr. 7, S. 848–853
- [111] ZOHAR, Y ; STRAUSS, M.: Occult distant metastases of well-differentiated thyroid carcinoma. In: *Head Neck* 16 (1994), Nr. 5, S. 438–442

# Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, die vorliegende Arbeit selbständig ohne fremde Hilfe verfasst zu haben und nur die angegebene Literatur und Hilfsmittel verwendet zu haben.